HÄMODYNAMISCHE WIRKUNGEN EINES KOMBINATIONS-PRÄPARATES VON DIHYDROERGOCORNIN, DIHYDROERGOCRISTIN UND DIHYDROERGOCRYPTIN (HYDERGIN^{R}) IM KARDIOGENEN SCHOCK; EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AM NARKOTISIERTEN HUND.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
RÜDIGER LANGE
aus Bonn

Bonn 1980

HÄMODYNAMISCHE WIRKUNGEN EINES KOMBINATIONS-PRÄPARATES VON DIHYDROERGOCORNIN, DIHYDROERGOCRISTIN UND DIHYDROERGOCRYPTIN (HYDERGIN^{R}) IM KARDIOGENEN SCHOCK; EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AM NARKOTISIERTEN HUND.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
RÜDIGER LANGE
aus Bonn

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hahn
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. W.-R. Breull

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie,
Chirurgische Universitätsklinik, 5300 Bonn-Venusberg
Direktor: Prof. Dr. med. Stelzner

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hahn für die Stellung des Themas und die mir jederzeit sowohl im praktischen als auch im theoretischen Teil der Arbeit gewährte Unterstützung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Neuhaus von der Chirurgischen Klinik für seine hilfreichen Anregungen und die freundliche Überlassung von Litératur.

Für ihre Hilfe bei den Abbildungen danke ich Fräulein Elisabeth Hofschuster und Herrn Wolfgang Ueberhorst.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0034

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	5
B.	Kardiogener Schock	7
	1. Allgemeine Schockdefinition, Schockformen und pathophysiologische Aspekte	7
	2. Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt	9
	2.1. Definition und Ursachen	9
	2.2. Häufigkeit und Letalität	10
	3. Pathologie des kardiogenen Schocks nach Myokardinfarkt	11
	3.1. Morphologisch-pathologische Veränderungen und Infarktausdehnung	11
	3.2. Metabolismus des infarzierten Herzens	13
	4. Klinik des kardiogenen Schocks	14
	4.1. Klinische Symptome	14
	4.2. Hämodynamische Veränderungen	16
	4.3. Verhalten der Blutgase	19
	4.4. Verlauf und Prognose	21
	5. Therapie des kardiogenen Schocks	22
	5.1. Medikamentöse Therapie	23
	5.1.1. Volumensubstitution	23
	5.1.2. Gefäßwirksame und positiv inotrope Pharmaka	23
	5.1.2.1. Noradrenalin	24
	5.1.2.2. Isoproterenol	24
	5.1.2.3. Dopamin	25
	5.1.3. Vasodilatatoren	26
	5.1.4. Digitalis	27
	5.1.5. Weitere Pharmaka, die beim kardiogenen Schock therapeutisch eingesetzt werden	28
	5.2. Assistierte Zirkulation	29
	5.3. Chirurgische Therapie	31

Seite

C. Hydergin^{R} 32
1. Chemie und Pharmakologie des Hydergin 32
2. Pharmakologische Wirkungen des Hydergin 35
2.1. Periphere Wirkungen 35
2.2. Zentrale Wirkungen
3. Bisherige klinische und experimentelle Anwendung des Hydergin 37

D. Versuchsdurchführung 43
1. Schockmodell 43
2. Eigene Untersuchungen 49
2.1. Versuchszahl, Versuchstiere 49
2.2. Meßgrößen, Meßmethoden 49
2.3. Präparation 51
2.4. Versuchsablauf 52
2.5. Auswertung 53
2.6. Ergebnisse 54
2.7. Diskussion 72

E. Zusammenfassung 78

F. Literatur 79

A. Einleitung

Kardiogener Schock und Herzinsuffizienz stehen an erster Stelle der Todesursachen beim akuten Myokardinfarkt, insbesondere seitdem bedrohliche Rhythmusstörungen durch die Möglichkeiten der Früherfassung zumeist erfolgreich therapiert werden können. Vor allem die elektrische Behandlung kardialer Arrhythmien hat wesentlich zur Senkung der Infarktsterblichkeit beigetragen (9). Somit stellt die Verbesserung der Therapie des kardiogenen Schocks eine dringliche Aufgabe für die kardiologische Forschung dar.

Nach Angaben der Literatur entwickeln ca. 8-15% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt das klinische Bild des Schocks (35, 51, 68, 67, 113). Die Letalität liegt nach Angaben der Literatur zwischen 85 und 95% (113, 29, 139, 10). Bezogen auf die Bundesrepublik Deutschland bedeuten diese Zahlen, daß 1974 etwa 8000 Menschen an dieser Komplikation des Herzinfarkts verstorben sind. Dabei macht es das Fehlen einer einheitlichen Definition des Schocksyndroms schwierig, die Resultate verschiedener Untersucher zu vergleichen.

Das Herzversagen ist in erster Linie auf einen Ausfall von funktionstüchtigem Myokard zurückzuführen (120, 128, 127). Der kardiogene Schock entwickelt sich in 50% der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Infarktereignis, d.h. er tritt protrahiert auf als Folge eines progressiven hypoxischen Myokardschadens (113). Hier liegt der Ansatzpunkt für die pharmakologische Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob das Alpha-Sympatholyticum Hydergin^{R} unter den Bedingungen des experimentellen kardiogenen Schocks eine periphere Vasodilatation bewirkt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde bei Hunden experimentell ein kardioge-

ner Schock erzeugt und die entsprechenden hämodynamischen Parameter vor und nach Gabe eines Vasodilatators registriert.

B. Kardiogener Schock

1. Allgemeine Schockdefinition, Schockformen und pathophysiologische Aspekte

Seit über 100 Jahren ist der Begriff "Schock" in der Medizin bekannt. Seitdem wurde immer wieder der Versuch unternommen, die Komplexität dieses Syndroms in einer allgemeingültigen Definition zum Ausdruck zu bringen.

Gross sprach erstmals 1872 vom Schock als "manifestation of the rude unhinging the machinery of life" (Manifestation der groben Zerstörung der Lebensmaschine) (39). 1940 definierte Blalock den Schock als peripheres Kreislaufversagen, das aus einer Diskrepanz zwischen der Größe des Gefäßbettes und dem intravasalen Flüssigkeitsvolumen resultiert (8). Zwei Jahre später beschrieb Wiggers den Schock als ein Syndrom, bei dem - neben der Minderung vieler Funktionen - die Reduktion des effektiven Blutvolumens und das fortschreitende Kreislaufversagen im Vordergrund stehen (137). Eine modernere Definition gab Simenone 1964. Er definierte Schock als einen klinischen Zustand, bei dem das Herzminutenvolumen nicht ausreicht, das arterielle Gefäßsystem mit Blut bei einem suffizienten Druck zu füllen (122). Heute ist die damalige Auffassung, der Schock müsse mit einem verminderten Herzminutenvolumen einhergehen, überholt. Unter Schock versteht man heute allgemein ein Syndrom, das durch eine akute Verminderung der nutritiven Durchblutung lebenswichtiger Gewebe gekennzeichnet ist, wobei ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf besteht und die im Gewebe anfallenden sauren Stoffwechselprodukte nur ungenügend abtransportiert werden. Das Resultat dieser hämodynamischen Störung sind funktionelle und strukturelle

Veränderungen in den betroffenen Organen (134, 82). Von Bedeutung ist dabei, daß kein hämodynamischer Einzelparameter den Schockzustand definiert. So kann der Schock sowohl mit einem erniedrigten, normalen oder auch erhöhten Herzminutenvolumen, zum Beispiel bei Öffnung massiver arterio-venöser Shunts, wie etwa bei gewissen septischen Schockformen, einhergehen.
Allgemein werden heute die verschiedenen Schockformen nach ihrer Ätiologie eingeteilt in:

1) Hypovolämischer Schock (hämorrhagischer, traumatischer, Verbrennungsschock, Dehydrationsschock)
2) Kardiogener Schock
3) Septischer Schock
4) Anaphylaktischer Schock (134)

Ausgeprägte Vasokonstriktion, aufgrund der "sympathico-adrenergen Reaktionslage"(19, 42), bedingt die allen Schockformen gemeinsame "schockspezifische Störung der Mikrozirkulation". Das bedeutet Dissoziation der Strömung in Stasebezirke und in Kapillarbezirke mit schnellfließendem Plasma. In der Folge kommt es zum Absinken der Strömungsgeschwindigkeit, zur Viskositätserhöhung und zur Aggregatbildung zellulärer Blutelemente (Erythrozyten und Thrombozyten). Dadurch ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe nicht mehr gewährleistet. Es kommt zum hypoxischen Gewebsstoffwechsel mit Anfall entsprechender Metaboliten und zur Gewebsazidose. Diese führt zur "Vasomotion" (83, 115), d.h. Dilatation der praekapillären Sphinkteren mit Wiederöffnung des Kapillarbetts, während die postkapillären Sphinktere infolge persistierender Konstriktion und Stasebildung blockiert bleiben. Die Folge ist eine weitere Verschlechterung der Mikrozirkulation, die schließlich zur hypoxischen Schädigung einzelner Zellverbände führt. Hier wird deutlich, daß sich die einzelnen pathophysiologischen

Faktoren beim Schock im Sinne eines "Circulus vitiosus" gegenseitig beeinflussen, bis es zum sogenannten "refraktären Schock" (123) kommt, der keiner Therapie mehr zugänglich ist (43).
Der "harmlose Kollaps", der durch Überwiegen vagaler Reaktionen hervorgerufen wird, ist nur von kurzer Dauer. Im Gegensatz zum Schock finden sich hier keine hypoxischen Organschäden.

2. Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt

2.1. Definition und Ursachen

Ist das Myokard nicht in der Lage, ein für die adäquate Organdurchblutung ausreichendes Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten, handelt es sich um einen kardiogenen Schock (16).
Ursache kann entweder eine akute Verminderung der Koronarperfusion, eine akute Veränderung der mechanischen Herzfüllung, bzw. Entleerung oder ein primäres Myokardversagen unterschiedlicher Genese sein (64).
Die mit Abstand häufigste Ursache ist der akute Myokardinfarkt, der durch ausgedehnte Nekrosen oder auch durch Ruptur eines Klappensegels, Perforation des Ventrikelseptums oder Abriß eines Papillarmuskels zum akuten Versagen der Herzentleerung führt. Weiterhin können perikardiale Tamponade, Myokarditis, Lungenembolie, intrakardiale Neoplasmen oder Thromben, schwere Tachy- oder Bradykardie infolge primärer Arrhythmie oder Leitungsstörung, sowie angeborene oder erworbene Herzfehler zum kardiogenen Schock führen (114, 9, 64, 42, 134, 82).
Auch nach kardiochirurgischen Eingriffen wird der kardio-

gene Schock in seltenen Fällen beobachtet.
Alleinige primäre Herzrhythmusstörungen sind in 11%, Rhythmusstörungen bei Myo-Perikarditis und Herzinsuffizienz in 6,5%, nach Digitalisintoxikation in 5%, sowie nach Lungenembolie in 3,5% Ursache eines kardiogenen Schocks (87). Myokardinfarkte führen in 58%, einschließlich der damit im Zusammenhang stehenden Rhythmusstörungen in 74% zum kardiogenen Schock, weshalb sich die folgenden Ausführungen auf diese Ursache beschränken.

2.2. Häufigkeit und Letalität

Die Häufigkeit des kardiogenen Schocks nach Myokardinfarkt schwankt in der Literatur zwischen 8 und 15%, was sicherlich mit der Zugrundelegung unterschiedlicher Schockparameter zu erklären ist. Haan und Dörner (42) fanden bei 33,8% ihrer Infarktpatienten kardiogene Schocksituationen, wobei der Anteil der Patienten mit Rhythmusstörungen 50,2% betrug, also signifikant höher lag als der des Gesamtkollektivs.
Auch über die Letalität werden sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Die Streubreite in der Literatur reicht von 33,8 bis 96% und deutet ebenfalls auf eine sehr unterschiedliche Beurteilung der Schockkriterien hin.

3. Pathologie des kardiogenen Schocks nach Myokardinfarkt

3.1. Morphologisch-pathologische Veränderungen und Infarktausdehnung

Beim kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt finden sich ausgedehnte frische und alte Myokardnekrosen und in etwa der Hälfte der Fälle Thromben in arteriosklerotischen Koronargefäßen. Für das Auftreten des kardiogenen Schocks ist dabei nicht das Ausmaß der akuten Nekrosen, sondern der Prozentsatz des insgesamt zerstörten Herzmuskelbezirks ausschlaggebend (16).
Page et al (94) fanden bei 20 untersuchten Patienten mit kardiogenem Schock als Todesursache einen linksventrikulären "Myokardverlust" zwischen 40 und 70%. Hierbei wurden die Folgen früherer Infarktereignisse zu den akuten hinzugezählt. Von 14 weiteren Patienten mit Myokardinfarkt ohne Schock zeigte nur einer einen mehr als 40%igen Myokardverlust. Die Untersuchungen von McQuay (81), der keinen direkten Zusammenhang zwischen der Größe einer akut aufgetretenen Myokardnekrose und dem Auftreten eines kardiogenen Schocks feststellen konnte, aber bei 2/3 seiner Patienten ältere Infarktgebiete fand, zeigt ebenfalls, daß nur die Gesamtausdehnung des infarzierten Myokardbezirks für das Auftreten eines kardiogenen Schocks entscheidend ist.
Wie zahlreiche Untersuchungen zeigten, ist die Lokalisation des zerstörten Myokardbezirks im linken Ventrikel nicht entscheidend für das Auftreten eines kardiogenen Schocks (94, 16), sodaß offensichtlich die verschiedenen Regionen des linken Ventrikels zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzminutenvolumens gleichermaßen notwendig sind.

Neben dem quantitativen Ausfall von funktionsfähigem Myokard kann das ungenügende Herzminutenvolumen auch Folge einer paradoxen systolischen Ausbuchtung eines infarzierten Segments, einer akuten Mitralinsuffizienz oder einer Ventrikelseptum-Ruptur sein (75).
Da nach einer Literaturzusammenstellung der kardiogene Schock in 58% der Fälle mit koronararteriellen Thromben vergesellschaftet ist, wirft sich die Frage auf, ob diese Thromben Ursache oder Folge des Schocks sind. Es ist anzunehmen, daß sich Thromben nur bilden können, wenn das Infarktgeschehen eine gewisse Zeit überlebt wird und der Blutstrom in den Koronararterien massiv verlangsamt ist. Durch thrombotischen Verschluß entstehen dann weitere Nekrosebezirke, die wiederum zur Entstehung neuer Thromben führen, sodaß es schließlich zu dem ad exitum führenden Ausfall von über 40% funktionsfähigem Myokard kommen kann. Page et al konnten autoptisch an Herzmuskelschnitten von kardiogenen Schockpatienten Zellen in verschiedenen zeitlichen Stadien der Nekrose nebeneinander nachweisen, was ebenfalls auf eine Progressivität des Infarktereignisses hindeutet (94).

Die pathohistologischen Veränderungen nach experimentellem Myokardinfarkt beginnen bereits 30 Sekunden nach dem Infarktereignis und sind nach 30 Minuten mit Schwellung der Mitochondrien, Verlust der Matrix, Bildung intramitochondrialer Granula und Faserödem voll ausgeprägt (55, 111). Nach zwei Stunden tritt eine Hyalinisierung der Fasern und nach drei Stunden Sarkoplasmaverklumpungen und fettige Degeneration auf. Nach vier Stunden ist die Nekrose mikroskopisch sichtbar und nach sechs bis acht Stunden zeigen sich auch makroskopische Veränderungen in dem infarzierten Gebiet.

Bereits intravital läßt sich das Ausmaß der Myokardschädigung durch kontinuierliche Bestimmung der

Kreatinphosphokinase abschätzen (11).
Patienten, die postoperativ nach kardiochirurgischen Eingriffen am kardiogenen Schock versterben, zeigen eine charakteristische myokardiale Schädigung, die sogenannte "myofibrilläre Degeneration" (16). Dabei handelt es sich im Gegensatz zur üblichen Koagulationsnekrose um eine Segmentation des Zytoplasmas in verschiedene Kontraktionsbande, mit Auflösung des dazwischen liegenden Zytoplasmas. Experimentell konnte gezeigt werden, daß die Entwicklung der myofibrillären Degeneration an eine minimale Sauerstoffzufuhr gebunden ist, was auf eine intraoperative Hypoxie schließen läßt.

3.2. Metabolismus des infarzierten Herzens

Da es sich beim Infarktgeschehen um eine hypoxische Schädigung handelt, stellt sich zunächst die Frage nach den Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfs.
Der myokardiale Sauerstoffbedarf ist erstens von Faktoren abhängig, die die Ventrikelwandspannung beeinflussen: systolischer intraventrikulärer Druck, Ventrikelgröße, -konfiguration und Wanddicke; zweitens von Faktoren, die die Zeit erhöhter Wandspannung bestimmen, wie Herzfrequenz und Austreibungszeit; drittens Faktoren mit inotropen Einflüssen, wie etwa von seiten der Katecholamine (64).
Reicht das Sauerstoffangebot nicht mehr aus, kann sich der Metabolismus des Herzmuskels in gewissen Grenzen dem verminderten Sauerstoffangebot anpassen. Als Hauptenergielieferant steht hier die Glukose, bzw. das Glykogen, bei erhöhter Phosphorylase-Aktivität im Vordergrund.
Die Verwertung von freien Fettsäuren ist vermindert.

Adenosinmonophosphate und anorganische Phosphate akkumulieren in den Zellen. Die freien Fettsäuren und Kohlenhydrate, die nicht mehr im Krebszyklus verbraucht werden können, akkumulieren ebenfalls als Triglyceride und Laktat. Der Laktatanfall ist ein brauchbarer Indikator für den anaeroben Metabolismus, da das überschüssige Laktat schließlich aus der Herzmuskelzelle nach außen diffundiert. Während das genügend oxigenierte Myokard 20-30% Laktat aus dem Blut extrahiert, kommt es bei Hypoxie zur myokardialen Laktatproduktion.

4. Klinik des kardiogenen Schocks

4.1. Klinische Symptome

Der kardiogene Schock entwickelt sich ca. 6-24 Stunden nach dem akuten Infarktereignis (42). Nach Ansicht des "National Heart and Lung Institute" der USA liegt ein kardiogener Schock vor, wenn:

1) der systolische arterielle Blutdruck unter 90 mmHg oder 30 mmHg unter dem früheren Blutdruck liegt und
2) Zeichen der reduzierten Organdurchblutung wie
   - Urinausscheidung unter 20 ml/h
   - Bewußtseinstrübung und
   - eine periphere Vasokonstriktion mit feuchter, kühler Haut vorliegen (126).

Neben der Berücksichtigung der Anamnese, des Blutdrucks und typischer EKG-Veränderungen deuten auch bestimmte Auskultationsphänomene auf einen kardiogenen Schock hin. So findet sich bei 82% dieser Patienten ein lauter Vorhofgaloppton an der Herzspitze, bzw. suprasternal, was

als erstes Anzeichen auf einen versteifenden, nicht mehr dehnbaren Ventrikel hindeutet. Leiserwerden des ersten Herztons zeigt eine Verlangsamung der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel an. Tachykardie mit leisem 1. Ton und prominentem Ventrikelgalopp ist ein Zeichen reduzierten Schlagvolumens aufgrund schwerer ventrikulärer Dysfunktion (40).
Unterschiede zwischen Oberflächen- und Kerntemperatur können als Parameter für die Schocktiefe gelten (42, 43).
Die Herzfrequenz zeigt nach einer Untersuchung von Ramo et al (100) kein konstantes Verhalten. Es kommen beim kardiogenen Schock Tachykardie, Bradykardie, sowie Blockbilder und verschiedene Arrhythmien vor.
Zusätzliche klinische Zeichen wie Dyspnoe, Zyanose und Stauungszeichen erlauben nicht sicher die Feststellung, ob ein Schock droht oder nicht. Deshalb sind zur Wahl einer sinnvollen Therapie und zur Abschätzung der Prognose Kenntnisse über hämodynamische und biochemische Parameter unerläßlich.
Eine erst in jüngerer Zeit entwickelte nichtinvasive Methode zur Diagnose und Einschätzung eines Infarktgeschehens ist die Echoventrikulographie. Dabei können paradoxe Wandbewegungen oder akinetische Zonen sicher ausgemacht werden. Zusätzlich sind Aussagen über den Kontraktilitätszustand des verbliebenen funktionsfähigen Myokards, über die Ventrikelgröße und die Austreibungsfraktion möglich (89).

4.2. Hämodynamische Veränderungen

Als wichtigster hämodynamischer Parameter ist zunächst das Herzminutenvolumen zu nennen, das heute mit Indikatorverdünnungsmethoden, wie z.B. der Thermodilutionsmethode (34), relativ einfach bestimmt werden kann und eine Aussage über das Ausmaß des Infarktes zuläßt.
Ebenso aufschlußreich, aber technisch aufwendiger, ist die Laevokardiographie oder die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik mit dem Radioisotop 99 m_{Tc} (97). Damit läßt sich außer dem Schlagvolumen eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens und ein Absinken der Austreibungsfraktion feststellen (40). Das Herzminutenvolumen ist beim kardiogenen Schock in 50-60% gegenüber den Normwerten erniedrigt. Zur besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bedient man sich des aus Herzminutenvolumen und Körperoberfläche errechneten Herzindex. Liegt dieser Wert bei Normovolämie unter 2 l/min/m^2, dann kommt es nahezu immer zum letalen Ausgang (41).

Der zentrale Venendruck wurde anfänglich als Parameter für den linksventrikulären Füllungsdruck und als Indikator für das Vorhandensein einer Hypovolämie gewertet. Da aber der ZVD einerseits vom Venentonus und der Compliance des rechten Ventrikels abhängt (138), andererseits im Schockzustand durch thorakale Blutzentralisation die Relation Gesamtblutvolumen/ZVD nicht mehr aufrechterhalten werden kann (61, 142), ist der ZVD im Schock kein zuverlässiger hämodynamischer Parameter (73). Bei Patienten mit Herzdekompensation nach akutem Myokardinfarkt spiegeln der Pulmonalkapillardruck und der diastolische Pulmonalarteriendruck den linksventrikulären Füllungsdruck genauer wider als der ZVD (75). Liegt der linksventrikuläre Füllungsdruck unter 18 mmHg, so besteht Verdacht auf eine Hypovolämie, die häufig durch vorausgegangene Behandlung

mit Diuretika oder kochsalzarme Diät bedingt ist (119).

Der Füllungsdruck zeigt eine enge Korrelation zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure). Durch Ausfall von funktionstüchtigem Myokard setzt zur Kompensation der Frank-Starling-Mechanismus ein, d.h. der LVEDP steigt an, um die Kontraktionsfähigkeit des noch verbliebenen Myokards durch stärkere Vordehnung zu steigern. Der Frank-Starling-Mechanismus versagt jedoch, wenn der Myokardausfall mehr als 25% beträgt (63, 64). Beim Überschreiten eines bestimmten LVEDP nimmt das Schlagvolumen wieder ab. Wissler et al (140) konnten zeigen, daß die Größe des Schlagvolumens umgekehrt mit der postmortal bestimmten Größe des Ventrikelvolumens korreliert ist. Nach Crexelles (22) liegt der für die Prognose optimale Wert des LVEDP im kardiogenen Schock bei 14-18 mmHg, nach Loeb et al bei 20-24 mmHg (82).

Der arterielle Mitteldruck zeigt in den Anfangsstadien des Schocksyndroms häufig noch keine signifikante Änderung (43). Sein späteres Absinken ist durch das verringerte Herzminutenvolumen und/oder Hemmung des peripheren Vasokonstriktionsreflexes bedingt. Dem arteriellen Mitteldruck kommt für die Koronarperfusion eine entscheidende Bedeutung zu. Normalerweise wird die Koronardurchblutung von drei Größen bestimmt: dem Tonus der Gefäßmuskulatur, der Druckdifferenz zwischen Aorta und rechtem Vorhof und dem interstitiellen Druck im Myokard (36). Aufgrund der beim kardiogenen Schock praktisch immer vorhandenen Koronarsklerose sind die Koronararterien starr und können nicht mehr durch Tonusveränderung, bzw. intravasale Widerstandsänderung, die Koronardurchblutung erhöhen. Der interstitielle Druck im Myokard, als extravasale Komponente des Koronarwiderstandes, ist durch den Anstieg des linksventrikulären

enddiastolischen Volumens erhöht. Wenn der LVEDP nur um 10 mmHg zunimmt, bedeutet das eine Widerstandszunahme um 11% und eine Abnahme der Koronardurchblutung um 20%. Die möglicherweise nicht arteriosklerotischen Koronararterien sind im Zustand des kardiogenen Schocks maximal dilatiert, sodaß der aortale Perfusionsdruck der einzige determinierende Faktor der Koronardurchblutung bleibt. Das heißt, bei aufgehobener Autoregulation stehen Aortendruck und koronarer Perfusionsdruck in einer linearen Beziehung zueinander. Eine Therapie des kardiogenen Schocks muß also den mittleren Aortendruck auf einem Wert von mindestens 70-80 mmHg halten und gleichzeitig den LVEDP - und damit die intramurale Wandspannung - senken.

Der Verlaufsbeobachtung des kardiogenen Schocks dient ebenfalls die Messung der sogenannten "systolic time intervals" (64, 138). Dazu gehören die Anspannungszeit (preejection-period = PEP) und die linksventrikuläre Austreibungszeit (left-ventricular-ejection-time = LVET). Die Anspannungszeit errechnet sich aus der Subtraktion der LVET von der totalen elektromechanischen Zeit des linken Ventrikels ($Q\text{-}HT_2$), d.h. von der Q-Zacke im EKG bis Ende des 2. Herztons im Phonokardiogramm. Die $Q\text{-}HT_2$ findet sich im kardiogenen Schock oft normal, während die isovolumetrische Anspannungszeit (PEP) meist deutlich verlängert und die Austreibungszeit, aufgrund des verringerten Schlagvolumens, entsprechend vermindert ist.

Der periphere Widerstand zeigt beim kardiogenen Schock kein eindeutiges Verhalten (54, 121, 131, 41). Ramo et al fanden bei 28 von 98 Patienten den peripheren Widerstand vermindert, bei 38 normal und bei 32 erhöht (100). Kuhn fand bei der Hälfte seiner Patienten

einen verminderten bzw. normalen peripheren Widerstand im kardiogenen Schock (68). Auch bei anderen Herzalterationen, wie etwa bei Aortenstenose, wurde ein abnormes Verhalten des peripheren Widerstandes gefunden (78). Das veranlaßte nach zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen (104, 132, 58, 57, 77, 47) zu der Annahme intrakardialer Rezeptoren und eines spezifischen Reflexmechanismus.
Nach Gunnar, Loeb und Rahimtoola (41) schickt das alterierte Myokard, ausgehend von diesen intramyokardialen Rezeptoren, über vagale und sympathische Nerven hemmende Impulse zu den sympathischen Ganglien im Vasomotorenzentrum, welches durch ständige vasokonstriktorische Impulse den Gefäßwiderstand in der Peripherie reguliert. Es kommt dadurch zur Vasodilatation. Gleichzeitig erreichen das Vasomotorenzentrum aufgrund des abfallenden Blutdrucks fördernde Impulse von den Barorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus. Somit ist die Reaktion des Vasomotorenzentrums als Resultat dieser gegensinnigen Informationen zu verstehen, und es finden sich unterschiedliche Grade von Vasokonstriktion und Vasodilatation in der Peripherie.

4.3. Verhalten der Blutgase

Goldman et al (37) konnten zeigen, daß die venöse Sauerstoffsättigung bei Myokardinfarkt mit dem klinischen Verlauf korreliert ist. Während sie bei komplikationslosem Verlauf etwa 70% betrug, sank sie beim Schock auf 56%. Ramo (100) fand bei seinen kardiogenen Schockpatienten für die Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof Werte um 42,2%, für die arterielle Sauerstoffsättigung Werte um

49%. Dabei werden folgende pathophysiologischen Vorgänge in der Lunge für die verminderte Sauerstoffsättigung beim kardiogenen Schock verantwortlich gemacht:

1) eine Verschiebung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses
2) Öffnung arterio-venöser Shunts und
3) Diffusionsbehinderungen (64)

Dabei kommt den arterio-venösen Shunts wohl die bedeutendste Rolle zu. Da der pCO_2 beim kardiogenen Schock meist normal oder sogar verringert ist (100), kann eine Hypoventilation als Ursache für die verminderte Sauerstoffsättigung ausgeschlossen werden.
Gleichzeitig zeigt sich eine deutliche Steigerung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (nach Ramo et al bis zu 8,5 Vol %).
In 80% der Fälle fand sich eine meist nicht sehr ausgeprägte metabolische Azidose, und in etwa dem gleichen Prozentsatz war das Laktat erhöht (100). Auch bei nicht manifester metabolischer Azidose besteht beim kardiogenen Schock eine sogenannte "larvierte Gewebsazidose", die nach Beseitigung der Schocksituation zur Einschwemmung saurer Metabolite in den Kreislauf führt (42). Der Azidose parallel läuft eine Erniedrigung des Natrium- und eine Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum.

4.4. Verlauf und Prognose

Die Vielzahl der hämodynamischen und blutgasanalytischen Parameter, die jeder für sich allein noch keine sichere Aussage über Verlauf und Prognose des kardiogenen Schocks zulassen, veranlaßte Bleifeld (10) zur Quantifizierung des kardiogenen Schocks durch einen Index. Dieser Index, der eine prognostische Aussage über den wahrscheinlichen Verlauf eines Schocks nach einem akuten Myokardinfarkt erlaubt, wird unter Benutzung des systolischen arteriellen Druckes und des enddiastolischen Druckes in der Pulmonalarterie, des Herzindex und der arterio-venösen Sauerstoffsättigung gebildet. Der Schockindex wird aus diesen Meßwerten in folgender Beziehung berechnet:

$$\frac{(LVSP - LVEDP) \cdot CI}{LVEDP \cdot AVDO_2}$$

LVSP = systolischer Druck im linken Ventrikel in mmHg
LVEDP = enddiastolischer Druck im linken Ventrikel in mmHg
CI = Cardiac Index in $1/min : m^2$
$AVDO_2$ = arterio-venöse Sauerstoffdifferenz in Vol %

Bleifeld stellte 47 Messungen bei 17 Überlebenden, 31 Messungen bei 18 Nicht-Überlebenden gegenüber. Bei den Überlebenden betrug der Schockindex im Durchschnitt 0,5 und war damit signifikant höher als bei den Verstorbenen mit 0,3. Etwa 80% der Patienten, die verstarben, hatten einen Schockindex unter 0,3, während 86% der Patienten, die überlebten, einen Schockindex über 0,3 hatten.

5. Therapie des kardiogenen Schocks

Aufgrund der Vielzahl der hämodynamischen Erscheinungsformen beim kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt, gibt es keine allgemeingültige Therapie. Grundsätzlich möglich ist eine medikamentöse und eine operative Therapie, sowie ferner die assistierte Zirkulation. Da die kausale Therapie in der Wiederherstellung der koronaren Strombahn besteht, können Pharmaka allenfalls einzelne hämodynamische Parameter verbessern oder die Zeit bis zum Einsatz einer kausalen Therapie überbrücken (12). Da der weitere Verlauf des Schocks durch die hypoxisch bedingten metabolischen Störungen bestimmt wird, besteht das therapeutische Ziel darin, die Relation zwischen Herzzeitvolumen und peripherem Bedarf zu normalisieren, also das Stromzeitvolumen auch in den Teilkreisläufen dem aktuellen Bedarf anzupassen (2).
Voraussetzung für eine Therapie ist die genaue Kenntnis der hämodynamischen Einzelparameter und die Abschätzung der Infarktgröße mit Hilfe der Kreatinphosphokinasebestimmung (11).
Zur allgemeinen Basistherapie gehören Sauerstoffapplikation (93, 64), Azidosebehandlung (43, 42, 2, 93) und Sedierung, sowie Schmerzbekämpfung (93, 30, 42, 73), letztere vor allem auch, um den Katecholaminspiegel nicht weiter steigen zu lassen (121).

5.1. Medikamentöse Therapie

5.1.1. Volumensubstitution

Da 20% der Patienten im kardiogenen Schock eine absolute oder relative Hypovolämie aufweisen (16, 73), ist bei dieser Patientengruppe Volumensubstitution mit niedermolekularen Dextranen indiziert (2, 93, 42, 16). Diese bieten dank ihrer Fähigkeit, Erythrozytenaggregate aufzulösen und Plättchenaggregate zu verhindern, gegenüber Plasma- und Serumalbuminlösungen entscheidende Vorteile. Dabei ist die ständige Kontrolle des ZVD oder anderer entsprechender Parameter unbedingt notwendig. Wenn sich die Kreislaufverhältnisse nach ca. 500 ml Dextran nicht bessern, ist es unwahrscheinlich, daß weitere Flüssigkeitszufuhr den Zustand des Patienten noch bessern kann (16).

5.1.2. Gefäßwirksame und positiv inotrope Pharmaka

Bei fast allen Patienten, die ein Schocksyndrom nach Myokardinfarkt entwickeln, ist der linksventrikuläre Füllungsdruck erhöht. Durch verringerte oder nicht kompensatorisch gesteigerte Kontraktilität des Restmyokards kann bei diesen Patienten kein ausreichendes Schlagvolumen aufrechterhalten werden. Da die Myokardschädigung im Verlauf mehrerer Stunden eintreten kann (76), muß eine sinnvolle Therapie erstens die fortschreitende Myokardschädigung aufhalten und zweitens die Perfusion anderer lebenswichtiger Organe verbessern. In Frage kommen Medikamente, die das noch gesunde Myokard direkt positiv inotrop beeinflussen oder durch periphere Vasodilatation den Widerstand im großen Kreislauf ver-

mindern. Bei diesen Medikamenten handelt es sich um alpha- und/oder beta-Rezeptoren stimulierende Pharmaka.

5.1.2.1. Noradrenalin

Die Wirkung von Noradrenalin beruht auf einer alpha- und beta-Rezeptoren-Stimulation. Daher ist der hämodynamische Effekt variabel und dosisabhängig. Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, daß bei niedriger Dosierung die beta-Rezeptoren-, bei höherer Dosierung die alpha-Rezeptorenwirkung überwiegt.
Metaraminol ist ein synthetisches Amin, das sich in der Wirkung von Noradrenalin nicht unterscheidet. Es setzt Noradrenalin von den postganglionären Endigungen frei. Beide sind indiziert bei Patienten mit erniedrigtem peripheren Widerstand und sollen so dosiert werden, daß der mittlere arterielle Druck 70-80 mmHg nicht übersteigt. Das Herzminutenvolumen nimmt dabei im allgemeinen zu (75).

5.1.2.2. Isoproterenol

Isoproterenol ist ein Pharmakon mit ausgeprägt beta-stimulierender Wirkung, d.h. positiv chronotroper, positiv inotroper und peripher vasodilatierender Wirkung. Die Tatsache, daß Isoproterenol den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels steigert (16, 75), tachykarde Rhythmusstörungen induzieren (93) und als sogenannter "sekundärer Koronardilatator" einen Steal-Mechanismus im Koronarkreislauf verursachen kann (64), hat dazu geführt, daß einige Autoren Isoproterenol zur Behandlung des kardiogenen Schocks ablehnen (43).

Loeb et al (76) beschreiben drei mögliche Indikationen für Isoproterenol-Applikation beim kardiogenen Schock:

1) bei Patienten mit Bradyarrhythmien
2) bei Patienten mit schwerer Aorten- oder Mitralinsuffizienz
3) bei Patienten mit erhöhten arteriellen Druckwerten.

Buckley et al (15) verglichen im experimentellen kardiogenen Schock am Hund das beta-Stimulantium Tazolol mit Isoproterenol und fanden eine geringere Erhöhung der Herzfrequenz nach Tazolol-Applikation und geringer ausgeprägte Ischämiezeichen im EKG.
Relativ häufigste Komplikationen bei Applikation von beta-Stimulantien sind vermehrte Bronchialsekretion und ventrikuläre Arrhythmien.

5.1.2.3. Dopamin

Dopamin ist eine Vorstufe des Noradrenalin und ein Sympathikomimetikum mit alpha- und beta-adrenerger Wirkung (141, 76). Es führt zu einer Zunahme der myokardialen Kontraktilität und der koronaren Durchblutung (31, 101, 76) bei gering erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Es steigert die Nierendurchblutung, die glomeruläre Filtrationsrate, den Blutdruck und die Natriumausscheidung. Darüberhinaus kommt es zu einer Zunahme des Schlagvolumens (141, 76). Im mittleren Dosisbereich wird keine Änderung der Herzfrequenz und keine wesentliche Zunahme heterotoper, ventrikulärer Rhythmusstörungen beobachtet (31).
Nach Wuyanz (141) beträgt die Letalität im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt unter Dopaminbehandlung 55-60%. Nach einer Untersuchung der Med. Poliklinik in Bonn

ist Dopamin das Mittel der Wahl beim kardiogenen Schock. Die Autoren geben eine Überlebensrate von 70% (10 von 14 Patienten) an (59).

5.1.3. Vasodilatatoren

Reine Vasodilatatoren kommen vor allem bei Fällen von Linksherzinsuffizienz mit stark vermindertem Herzminutenvolumen zur Anwendung (12). Als Vasodilatatoren kommen Phentolamin, Phenoxybenzamin und Natriumnitroprussid in Frage. Ihr Erfolg liegt in einer Reduktion des "Afterload", einer damit verbundenen Senkung des erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes (18) und einer Erhöhung des Herzminutenvolumens (18, 12). Das Resultat ist eine Reduktion der myokardialen Wandspannung und des Sauerstoffverbrauchs. Außerdem wirken Vasodilatatoren der Vasokonstriktion, die durch die erhöhte sympathikoadrenerge Reaktionslage im Schock bedingt ist, entgegen (19). Durch Reduktion des prae- und postkapillären Sphinktertonus werden Blutpooling und Flowstagnation aufgehoben und die Mikrozirkulation verbessert. Der aortale Mitteldruck sinkt ebenso wie der Pulmonalkapillardruck, der für die Entstehung einer Lungenstauung von besonderer Bedeutung ist (18, 103).
Phentolamin und Phenoxybenzamin sind alpha-Rezeptoren-Blocker. Sie bewirken demnach periphere Vasodilatation bei gleichzeitiger positiv chronotroper und positiv inotroper Wirkung. Chatterjee et al sahen nach Phentolamingaben im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt eine Zunahme des Herzminutenvolumens bei Abfall des mittleren Aortendruckes und des LVEDP (18). Außerdem läßt sich eine Herabsetzung des peripheren Widerstandes und des Venendruckes beobachten (142).

Natriumnitroprussid ist das Natriumsalz der Blausäure. Da bisher kein Hinweis auf eine Wirkung über das autonome oder zentrale Nervensystem besteht, handelt es sich vermutlich um eine direkte, innervationsunabhängige Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur im Sinne einer Vasodilatation (96). Davon sind sowohl die arteriellen und venösen Gefäße als auch die Koronararterien betroffen. Die myokardiale Kontraktilität wird nicht beeinflußt (20). Bei einer Untersuchung an 12 Patienten im kardiogenen Schock fand sich eine Senkung des arteriellen Druckes von 100 auf 80 mmHg, eine Verminderung des enddiastolischen Pulmonalarteriendruckes um etwa 20% von 22 mmHg auf Werte um 16 mmHg und eine Steigerung des Herzindex um etwa 18% (12). Chatterjee et al fanden unter der Therapie mit Natriumnitroprussid eine Reduktion der Mortalitätsrate im kardiogenen Schock von 85 auf 40% (18).
Experimentelle Anwendung anderer Vasodilatatoren, wie beispielsweise Äthanol (118), konnte die Überlebensrate im kardiogenen Schock nicht verbessern.

5.1.4. Digitalis

Digitalis ist als spezifischer Inhibitor der Natrium-Kalium-aktivierten Membran-ATPase anzusehen, wodurch es zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration und damit zur Steigerung der Kontraktilität führt. Seine Anwendung beim kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt ist ein Thema ständiger Diskussionen. Obwohl der erwartete Anstieg der Arrhythmiehäufigkeit im kardiogenen Schock unter Digitalis klinisch nicht bestätigt werden konnte (99, 6), ließen experimentelle und klinische Studien bisher keinen positiven Einfluß auf die hämodynamischen Parameter im kardiogenen Schock erkennen. Es kam lediglich

zu einer Zunahme der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und einem damit verbundenen erhöhten Sauerstoffverbrauch. Lediglich bei stark dilatiertem versagendem linken Ventrikel kann man unter Digitalistherapie durch Verkleinerung der Herzgröße, gemäß dem Laplaceschen Gesetz (17) mit dem günstigen Effekt der Sauerstoffeinsparung rechnen (98, 12). Ansonsten konzentriert sich die Anwendung von Digitalis im kardiogenen Schock auf Patienten mit Vorhofflattern oder -flimmern, supraventrikulären Tachykardien und pulmonaler Stauung (6, 98, 99).

5.1.5. Weitere Pharmaka, die beim kardiogenen Schock therapeutisch eingesetzt werden

Eine Indikation für das positiv inotrop wirkende Glukagon im kardiogenen Schock ist schwer festzulegen. Seine Anwendung scheint gerechtfertigt zu sein, wenn andere positiv inotrope Medikamente keine Wirkung zeigen oder die Entwicklung von Arrhythmien deren Anwendung verbietet (76) oder wenn nach Digitalis eine weitere Zunahme der Inotropie gewünscht wird (64). Haan et al konnten bei einer Gruppe von 5 Patienten keinen positiven Effekt auf den Verlauf des kardiogenen Schocks erkennen.

Die Untersuchungen über den Effekt maximaler Kortikoiddosen im kardiogenen Schock beim Menschen sind noch nicht abgeschlossen (64). Experimentelle Studien zeigten schädliche Einflüsse bei der Entwicklung des kardiogenen Schocks (12).

Aus der Untersuchung von Haan et al geht hervor, daß weder die Einzel- noch die Kombinationstherapie mit Glukagon und Methylprednisolon einen Fortschritt in der Therapie des infarktbedingten Schocks gebracht hat (43).

Bei ausgeprägter Bradyarrhythmie (unter 60/min) mit Hypotonie kommt Atropin zur Anwendung (135).

Geht der kardiogene Schock mit pulmonaler Stauung bzw. Ödem einher, so ist die Anwendung von Furosemid zu erwägen, das zu einem Abfall des linksventrikulären Füllungsdruckes (25) und des Pulmonalkapillardruckes führt (5).

Im Hinblick auf die pathophysiologische Bedeutung koronarer Thromben im kardiogenen Schock, scheint eine Thrombolysetherapie gerechtfertigt. Klinische Ergebnisse einer Lysebehandlung von Patienten mit kardiogenem Schock liegen derzeit jedoch noch nicht vor (41).

5.2. Assistierte Zirkulation

Aus dem Verständnis heraus, daß es sich bei dem pathophysiologischen Mechanismus, der zum kardiogenen Schock führt, um einen progressiven "Circulus vitiosus" handelt, wurde die assistierte Zirkulation entwickelt. Sie dient der Wiederherstellung der koronaren Strombahn, mit dem Ziel, die Infarktausdehnung zu verringern und die Zeit bis zum Eintritt effektiverer Maßnahmen zu überbrücken. Sie senkt die Herzarbeit bei gleichzeitiger Verbesserung der Koronarperfusion.
Vier grundsätzliche Methoden stehen als assistierte Zirkulation zur Verfügung:

1) Extrakorporale druckentlastende Systeme
2) Extrakorporale volumenentlastende Systeme
3) Extrakorporale, kombinierte volumen- und druckentlastende Systeme
4) Implantierbare Assistsysteme

Die bisher breiteste Anwendung hat dabei das extrakorporale, druckentlastende System mit der intraaortalen Ballongegenpulsation gefunden (64, 71). Dabei wird ein Ballon in der Aorta descendens kurz unterhalb des Abgangs der Arteria subclavia dextra plaziert. Der aufgeblasene Ballon erhöht während der Diastole den Druck an der Aortenwurzel und erhöht damit die Koronardurchblutung. Noch bevor die Aortenklappe öffnet, wird der Ballon entbläht, wodurch der Aortendruck und der ventrikuläre Ausflußwiderstand (Afterload) absinken (86).

Mueller et al fanden bei 10 Patienten im kardiogenen Schock in 90% eine Zunahme des Schlagvolumens. Der Pulmonalkapillardruck, entscheidend für das ventrikuläre Preload, sank um durchschnittlich 26%. Der mittlere Aortendruck stieg um durchschnittlich 19 mmHg und der Herzindex um 0,48 l/min/m^2. Bei einer Erhöhung des diastolischen Druckes um durchschnittlich 30 mmHg zeigte sich eine Verbesserung der koronaren Durchblutung um 23 ml/100 g/min, was eine Umkehr der Laktatproduktion in Laktatextraktion zur Folge hatte.

Mit einer Überlebensrate von nur 17% (85) blieb allerdings, trotz Verbesserung maßgeblicher hämodynamischer Parameter, der Erfolg dieser Behandlungsmethode hinter den Erwartungen zurück. Diese Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen, daß es zwar in 50% der Fälle gelingt, das klinische Bild des Schocks zu beherrschen, ein Großteil der Patienten jedoch während der Behandlung "pumpenabhängig" (31) wird und nach Beendigung der intraaortalen Ballongegenpulsation wieder in den Schockzustand fällt.

Alle Autoren scheinen sich darin einig zu sein, daß eine möglichst frühzeitige Anwendung einen erheblichen Einfluß auf den Therapieerfolg hat (31, 64, 86).

5.3. Chirurgische Therapie

Folgende operative Möglichkeiten sind beim kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt gegeben:
Bei einem signifikanten Koronarverschluß, mit noch ausreichender distaler Perfusion, kann die Stenose mit einem Aorto-Koronaren- oder Mammaria-Bypass überbrückt werden. Asynerge Infarktsegmente kann man durch Infarktektomie beseitigen. Ein akuter Ventrikelseptumdefekt kann verschlossen und eine akute Mitralinsuffizienz durch Klappenersatz behoben werden (44, 3, 66).
Ähnlich wie bei der assistierten Zirkulation ist auch hier der Erfolg der Therapie vom Zeitpunkt ihres Einsatzes und von der genauen Auswahl der zu operierenden Patienten abhängig (80).

C. Hydergin^{R} *

1. Chemie und Pharmakologie des Hydergin

Mutterkornalkaloide sind neben einigen anderen biogenen Aminen in dem auf Getreideähren schmarotzenden Pilz "Claviceps purpurae" enthalten (70, 136) und werden schon seit Jahrhunderten zur Tonisierung des Uterus angewandt (28). Erstmals war bereits 1582 im Kräuterbuch des Adam Lonitzer davon die Rede. Eine Nebenwirkung der Rohdroge liegt jedoch in der stark vasokonstriktorischen Komponente. Menschen, die im Mittelalter größere Mengen Mehl aus dem mit dem Pilz befallenen Getreide zu sich nahmen, erkrankten an der neben Pest, Cholera und Pocken als Seuche bekannten "ignis sacer" (136).
Eingang in die moderne Medizin fanden die Mutterkornalkaloide 1918 mit der Isolierung des Ergotamins durch Stoll. In ununterbrochener Folge wurden dann weitere Alkaloide entdeckt, so 1943 die wasserlöslichen kleinmolekularen und 1943 die Alkaloide des Ergotoxins (Ergocornin, -cristin, -cryptin). Auch die gezielte Hydrierung der Mutterkornalkaloide wurde bereits 1943 erstmals vorgenommen. 1951 konnten von Stoll et al die Strukturformeln sämtlicher bekannter Mutterkornalkaloide aufgestellt und bewiesen werden (28).
Nach Stoll lassen sich drei Gruppen von Alkaloiden unterscheiden: Die Ergotamin-, die Ergometrin- und die Ergotoxingruppe (105). Alle sind Derivate der Lysergsäure, die bei den hier interessierenden hochmolekularen Alkaloiden mit einem Peptidrest verbunden sind. Beim Vergleich der Strukturformel mit der des Serotonins erkennt man in beiden Verbindungen die Struktur des Tryptamins wieder.

---

* Kombinationspräparat der Fa. Sandoz AG, Nürnberg.
1 mg Hydergin enthält je 0,33 mg Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Dihydroergokryptin.

Besondere Bedeutung kommt der Hydrierung der im Lysergsäurerest zwischen C_9 - C_{10} vorhandenen Doppelbindung zu. Dadurch unterscheidet sich das Molekül pharmakologisch grundsätzlich von den genuinen Alkaloiden (28, 70, 136).

Im Hydergin sind die hydrierten Alkaloide der Ergotoxingruppe, Dihydroergocornin, -cristin und -kryptin, zu gleichen Teilen in Form ihrer methansulfonsauren Salze enthalten. Sie unterscheiden sich voneinander nur durch einfache aliphatische und aromatische Radikale am Peptidrest (Abb. 1).

Die Toxizität der natürlichen Alkaloide ist wesentlich größer als die der hydrierten Alkaloide (72). Sie nimmt beim Hydergin von Dihydroergocornin über Dihydroergocristin zum Dihydroergokryptin hin zu (28).

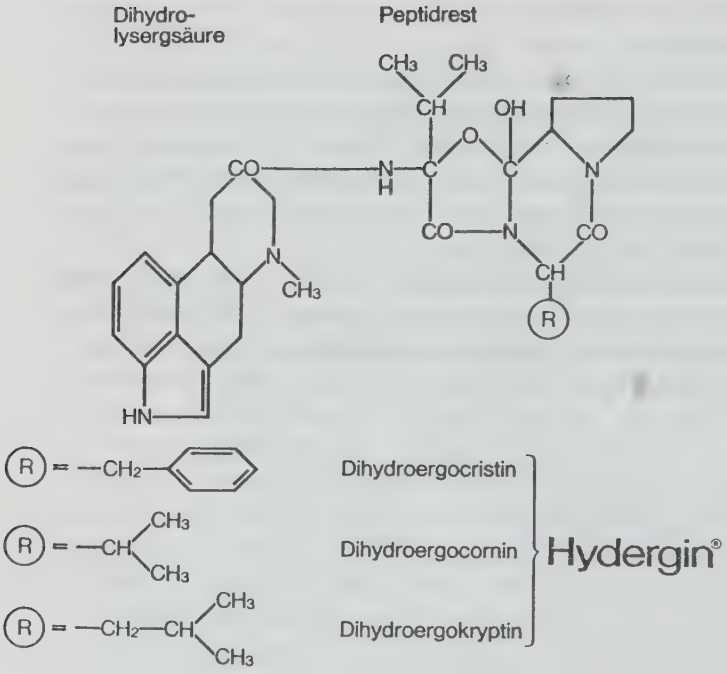

Abb. 1: Strukturformel der Hyderginbestandteile
Dihydroergocristin, -ergocormin, -ergokryptin

2. Pharmakologische Wirkungen des Hydergin

2.1. Periphere Wirkungen

Die drei Alkaloide des Hydergin besitzen periphere adrenosympatholytische Wirkung (105). Dies führt im Tierversuch bei Hunden zu dem Phänomen der Adrenalinumkehr, d.h., daß das Versuchstier nach einer gegebenen Dosis von Adrenalin, unter Vorbehandlung mit Ergotoxin, mit einer Blutdrucksenkung reagiert (28). Bei dieser Wirkung handelt es sich um eine periphere Blockade der alpha-Rezeptoren (46). Härich et al konnten unter Noradrenalininfusion an 7 kreislaufgesunden Patienten nach Hydergin ebenfalls eine Senkung des peripheren Widerstandes feststellen. Da das Schlagvolumen gleichzeitig zunahm, blieb eine meßbare Blutdrucksenkung aus (46).
Die drei Alkaloide des Hydergin unterscheiden sich lediglich quantitativ, nicht aber qualitativ in ihrer adrenolytischen Wirkung. Die Tatsache, daß Hydergin eine gleichmäßigere Wirkung auf die verschiedenen sympathischen Funktionen ausübt und darüberhinaus besser verträglich ist als die Einzelalkaloide, veranlaßte zu der Kombination der drei Einzelalkaloide im Hydergin.
Die sympatico-adrenolytische Wirkung des Hydergin ist in vielen Fällen latent, d.h. sie kommt nur bei erhöhtem Sympaticotonus oder nach Adrenalin- oder Noradrenalin-Belastung zum Ausdruck (28). Jedoch konnten Hartenbach et al aufgrund eigener Experimente an Hunden in Barbituratnarkose keine adrenolytische Wirkung nachweisen.
Die einzelnen adreno-sympatholytischen Wirkungen des Hydergin sind wie folgt zusammenzufassen: Die durch Adrenalin oder Sympathicusreize bedingte Konstriktion der Blutgefäße, der Samenblase (des Meerschweinchens) und des Uterus (Kaninchen) wird aufgehoben. Es kommt zur periphe-

ren Gefäßerweiterung, was durch Zunahme der Durchblutungsgröße bei intraarterieller Injektion bestätigt werden kann. Um eine unspezifische Wirkung auf die kontraktilen Elemente, etwa analog dem Effekt von Papaverin, kann es sich dabei nicht handeln, da Hydergin bei Ausschaltung des Sympathicotonus vasokonstriktorisch wirkt (7, 28).
Die Adrenalintoxizität ist im Tierexperiment (Ratte) vermindert. Auch die Stoffwechselwirkungen des Adrenalin unterliegen einer deutlichen Hemmung. Die inotrope Adrenalinwirkung auf das Herz wird nicht beeinflußt. Von Bedeutung ist schließlich, daß sich die Hyderginwirkung nicht nur auf Funktionen beschränkt, die durch Adrenalin gefördert werden, sondern auch auf jene, die durch Adrenalin gehemmt werden (Darmfunktion) (105).

2.2. Zentrale Wirkungen

Von noch größerer Wichtigkeit als die peripheren, sind nach Eichler die zentralen Wirkungen des Hydergin. Er konnte nach i.v. Injektion von Dihydroergocristin bei der Katze einen langdauernden Blutdruckabfall durch verminderte Aktivität im Vasomotorenzentrum nachweisen (28). Der Beweis für den Angriff der dihydrierten Alkaloide am Vasomotorenzentrum wurde von Konzett und Rothlin mittels Durchtrennung des Rückenmarks in verschiedenen Höhen, sowie durch Krause mit Hilfe des gekreuzten Kreislaufs nach Heymanns erbracht (65). Auf einen zentralen vasodilatatorischen Effekt ist auch die Durchblutungszunahme an den Hirngefäßen zurückzuführen (30, 49). Neben der Senkung des Vasomotorentonus kommt es ebenfalls als Ausdruck einer zentralen Wirkung zur Herzfrequenzabnahme. Damit wird die diastolische Füllung verbessert und die

Herzarbeit ökonomischer. Aufgrund dieser Beobachtung kam Hydergin zeitweise bei der Angina pectoris zum Einsatz (28).
Die sonst mit jeder Blutdrucksenkung einhergehende kompensatorische Herzfrequenzbeschleunigung und Vasokonstriktion bleibt unter Hydergin aus, da es zur Hemmung propriozeptiver, pressosensibler Reflexe kommt, die von den Barorezeptoren der Aorta und des Carotissinus ihren Ausgang nehmen (28, 65).
Schließlich bewirken die Mutterkornalkaloide eine zentrale Sedierung, die allerdings auch in sehr hohen Dosen nicht zum Schlaf führt. Zusätzlich verstärken sie die Wirkung von Barbituraten (124).

Sowohl die peripheren als auch die zentralen Wirkungen des Hydergin sind die Basis für die im folgenden aufgeführten bisherigen Anwendungen in der Klinik.

3. Bisherige klinische und experimentelle Anwendung des Hydergin

Unter den verschiedenen Anwendungsbereichen des Hydergin, die im großen und ganzen alle unter das Krankheitsbild "Kreislaufstörungen" fallen, nimmt die Therapie der Cerebralsklerose einen breiten Raum ein.
Emmenegger et al konnten im Tierexperiment nachweisen, daß bei insuffizienter Nährstoffzufuhr, wie sie bei der Cerebralsklerose auftritt, Hydergin den Stoffwechsel der Ganglienzellen wieder normalisiert (30). Dieser Befund wurde durch Messung der Hirndurchblutung und des Sauerstoffverbrauchs, durch Registrierung des EEG und durch histochemische Untersuchungen gesichert. Danach führt

Hydergin zur vermehrten Stoffwechselaktivität der Ganglienzelle, zum Abschwellen der Astrozyten und damit durch Widerstandsabnahme zu einer vermehrten Hirndurchblutung.

Herzfeld und Wittgen fanden bei langdauernder Hydergintherapie (4 mg/die 3-8 Wochen lang) bei 22 Patienten mit einem zerebralen Prozeß eine radioangiographisch gesicherte mittlere Abnahme der zerebralen Zirkulationszeit um 11% (50). Daraus folgerten sie, daß infolge der Vasodilatation der Anstieg der zerebralen Durchblutung über den ermittelten Wert von 11% hinausgehen muß.
Grill und Broicher registrierten in einer Doppelblindstudie an 54 Patienten mit zerebraler Insuffizienz arteriosklerotischer Genese einen statistisch signifikanten positiven Effekt des Hydergin auf bestimmte psychodynamische Parameter, die nach einer Schweregradskala beurteilt wurden (38). Hierzu gehörten Unkonzentriertheit, verminderte Merkfähigkeit, Reaktionsschwäche, Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Affektlabilität und psychosomatische Störungen. Auch Heiss et al fanden einen positiven psychodynamischen Hydergineffekt, der sich sowohl anhand subjektiver als auch objektiver Kriterien erfassen ließ (48).

Hydergin wird als Geriatricum nicht nur bei der Zerebralsklerose, sondern auch bei Altershochdruck angewandt. Hier soll besonders die verhältnismäßig schwache blutdrucksenkende Wirkung von Vorteil sein.
Rothlin et al und Kuhn empfahlen Hydergin auch bei anderen Hypertonieformen, wie insbesondere der essentiellen und der nephrogenen Hypertonie (69, 106). Strauss fand bei 40 Patienten mit essentieller Hypertonie in 32 Fällen einen Erfolg und in 8 keinen Erfolg der Hydergintherapie (125). Auch Bluntschli und Goetz fanden sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern einen blutdrucksenkenden Effekt

des Hydergin (13). Dem steht eine Untersuchung von Kaiser und Martini entgegen, die bei der Hyderginbehandlung verschiedener Hypertonieformen keinen blutdrucksenkenden Effekt erkennen konnten (56).

Dubost et al beschrieben einen Fall, wo Hydergin mit Erfolg bei der graviden Hypertonie eingesetzt wurde (26). Auch in 140 Fällen von Spätgestose - darunter 12 manifeste Eklampsien - sahen Szirmak und Horvath eine Blutdrucknormalisierung bereits 3 Tage nach der Geburt (129).

Da in den meisten Untersuchungen zum Thema Hypertonie Hinweise auf die Meßmethoden sowie auf die statistische Auswertung fehlen, läßt sich aufgrund dieser Untersuchungen die Rechtfertigung des Hydergineinsatzes bei der Hypertonie nur schwer beurteilen.

Die wohl verbreitetste Anwendung hat Hydergin in der Vergangenheit bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen erhalten. Eine große Studie an 172 Erkrankten, darunter 104 Endangitiden und Arteriosklerosen, liegt von Eichler und Heinzel vor (28). Sie fanden unter 60 Patienten mit Endangitis obliterans bei 25 ein gutes und bei 17 ein befriedigendes Behandlungsergebnis mit Hydergin. Von 44 Arteriosklerosepatienten sprachen 10 gut und 19 befriedigend auf die Therapie an. Auch bei Morbus Raynaud, arteriellen Embolien, Sudeckschem Syndrom und Ulcus cruris wurden positive Ergebnisse beobachtet. Die Untersuchung wurde mit Hilfe pressorischer Kälteteste, Messung der Muskeldurchblutung mittels radioaktivem Natrium, Gehstreckentest, Hochlagerungstest, Hauttemperaturmessung und Oszillometrie durchgeführt.
Mit einer ähnlichen Versuchsdurchführung fanden Nieth et al bei 70 Patienten mit Durchblutungsstörungen verschiedener Genese in 75% der Fälle einen Erfolg der Hydergin-

therapie (90). 50% der Patienten wurden von ihren Beschwerden befreit und arbeitsfähig, weitere 25% wurden zwar nicht beschwerdefrei, aber gebessert, 25% sprachen auf die Therapie nicht an.
Strauss konnte bei insgesamt 57 Patienten mit Morbus Raynaud, diabetischer Gangrän, Arteriosklerose und Claudicatio intermittens nur in 4 Fällen keinen Erfolg der Hydergintherapie feststellen (125). Es fehlen in dieser Publikation allerdings objektive Parameter, anhand derer der Therapieerfolg beurteilt werden könnte. Das gleiche gilt für Matanic, der bei 146 Patienten, die vorwiegend an Ulcus cruris, diabetischer Gangrän und Thrombophlebitis erkrankt waren, in 108 Fällen einen guten bis sehr guten Erfolg konstatierte (79).
Eine weitere Untersuchung liegt von Saarenma vor, der bei drei Fällen von Claudicatio intermittens, Hydergin in Zusammenhang mit einer intraarteriellen Verweilkanüle zur Anwendung brachte (108).
Im Vergleich zu anderen Vasodilatatoren erreichten Okos und Sas mit Hydergin bei Hauttemperaturmessungen an 103 Patienten die schnellsten Erwärmungen (91).

Mit dem Ziel, den erhöhten Sympathikotonus und die Thromboemboliegefahr herabzusetzen, kam Hydergin auch postoperativ zur Anwendung (24, 117). Auch bei Erfrierungen 2. und 3. Grades konnte Hydergin mit Erfolg in Verbindung mit Panthesin eingesetzt werden (23). Durch Kombination mit Panthesin als Analgeticum sollten "durch Schmerzen ausgelöste oder verstärkte Spasmen der Gefäße infolge Blockade der sensiblen Schmerzrezeptoren in der Peripherie und auch der sensiblen und Organrezeptoren des vegetativen Nervensystems" beseitigt werden. Diese Panthesin-Hydergin-Kombination wurde in der Vergangenheit häufig verabreicht.

Eine auch heute noch aktuelle Anwendung kommt dem Hydergin bei der Behandlung verschiedener Schockformen zu (27). Nach Kirchner besteht das Therapiekonzept darin, "die vasokonstriktionsbedingte Mangeldurchblutung (Blutverteilungsstörung) - und zwar unabhängig von der schockauslösenden Ursache - in eine vasodilatationskontrollierte Mehrdurchblutung umzuwandeln (60). Dabei muß mit der Hydergintherapie eine kontrollierte Volumenanpassung kombiniert werden. So lassen sich schockbedingte Hypovolämie und Zentralisation erfolgreich mit Hydergin behandeln (53, 133):

1) durch sichere Sympathikolyse und Vasomotorentonussenkung in der Phase der Kreislaufzentralisation,
2) durch "Demaskierung des Kreislaufs" bei scheinbar normalem Blutdruck und Puls und
3) durch kontrollierte Wiederauffüllung des Kreislaufs durch abwechselnde Flüssigkeitssubstitution und Hyderginmedikation (62).

Hydergin soll einen sicheren Schutz vor der unzureichenden Volumensubstitution einerseits und der Übertransfusion mit der Gefahr des Lungenödems andererseits bieten (53). Auch bei Sonderformen des Schocks, wie zum Beispiel beim bakteriellen oder Endotoxinschock, konnte unter Hydergin eine Besserung der schockspezifischen Parameter gesehen werden (116). Ein Hinweis auf die Anwendung von Hydergin im kardiogenen Schock findet sich nur in einer Publikation von Pabst und Winckelmann, ohne daß auf diese Therapie näher eingegangen wird (93). Die experimentellen Untersuchungen mit Hydergin im kardiogenen Schock können bisher noch nicht abschließend beurteilt werden.

Die geringe Toxizität und Nebenwirkungsrate und die komplexen, zum Teil mehr oder weniger stark ausgeprägten Wirkungen der dihydrierten Ergotoxine des Hydergins,

führten dazu, dieses Medikament auf die verschiedensten Anwendungsgebiete in der Medizin hin zu testen. Von den zahllosen Untersuchungen, zu denen sicher auch die experimentelle Untersuchung von Osswald und Rossel über die Beeinflussung des hypoglykämischen Krampfes durch Hydergin (92), oder die von Rothlin angestellte Untersuchung über die Beeinflussung experimenteller renaler Ischämien (107) gehören, sind heute viele als im therapeutischen Sinne überholt anzusehen. Nicht zuletzt auch aufgrund der Tatsache, daß zum Beispiel bei der Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen und Verschlußleiden effektivere Behandlungsmaßnahmen die alten abgelöst haben.

D. Versuchsdurchführung

1. Schockmodell

Die klinische Erforschung der therapeutischen Möglichkeiten beim kardiogenen Schock ist schwierig, da einerseits in der klinischen Situation die zum Schock führenden pathologischen Veränderungen nicht standardisiert sind, anderseits eine unbehandelte Kontrollgruppe fehlt.
Daher ist die Schockforschung zum großen Teil auf tierexperimentelle Schockmodelle angewiesen. Hier können vergleichbare Schockzustände reproduziert und die therapeutischen Ergebnisse mit unbehandelten Kontrollgruppen verglichen werden. Dabei ist zu beachten, daß sich die tierexperimentellen Verhältnisse nicht ohne Vorbehalt auf die Situation beim Menschen übertragen lassen, da bei allen vorhandenen Schockmodellen das "schockproduzierende" Verfahren an einem vorher gesunden Herzen angewandt wird. Langfristige Adaptionsvorgänge an die Grundkrankheit, wie zum Beispiel die Ausbildung von Kollateralgefäßen bei der Koronarsklerose des Menschen, bleiben beim akuten Schockmodell aus.

Bereits 1951 stellten Agress et al die auch heute noch gültigen Kriterien für den experimentellen kardiogenen Schock auf. Diese sind:

1) Reduktion des mittleren arteriellen Druckes um 30%
2) Persistieren dieses Zustandes ohne Tendenz zum Wiederanstieg über 30 Minuten
3) Elektrokardiographische Hinweise auf eine schwere Myokardischämie
4) Fehlen von Arrhythmien, die ebenfalls für die Reduktion des Blutdrucks verantwortlich gemacht werden könnten (1).

Schon 1862 erzeugte Panum experimentelle Myokardschäden durch Injektion von Öl, Talkum und Ruß in die Aortenwurzel von Hunden. Samuelson ligierte 1881 erstmals den Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie des Hundeherzens (29), in dessen Folge es zum Myokardinfarkt kam. Im gleichen Jahr wurde aber bereits der Einwand laut, daß solche Ligaturen weniger zu signifikanten hämodynamischen Veränderungen, als vielmehr zum Herzstillstand oder Kammerflimmern führten. Daher wurde in den folgenden Jahrzehnten die Erforschung neuer experimenteller Techniken intensiviert und der Versuch gemacht, der pathologischen Situation beim Menschen gerechter zu werden.

Neuere Techniken zur Erzielung eines experimentellen Herzversagens und kardiogenen Schocks basierten auf drei grundlegenden Mechanismen:

1) Schaffung mechanischer Defekte durch Klappenläsion oder abnorme Shunts.
2) Direkte Myokardschädigung
3) Obstruktion der Koronarzirkulation, entweder intra- oder extraluminal.

Dabei ist die mechanische Erzeugung eines Herzversagens, sei es durch Klappeninsuffizienz oder Stenose (21), sei es durch Überlastung des linken Ventrikels durch abnorme Shuntvolumina (14), die einfachste Methode. Allerdings unterscheiden sich die dadurch erzielten hämodynamischen Veränderungen erheblich von denen nach Koronarokklusion, weshalb diese Technik heute als überholt anzusehen ist.

Die direkte Myokardschädigung wurde auch mit formalingetränkten Schwämmen und Injektionen von Quecksilberchlorid, Silbernitrat bzw. Alkohol versucht. Da diese

toxischen Substanzen auch systemisch wirkten, war die spezifische Reaktion des Myokards nur unsicher zu bewerten, und ein kardiogener Schock ließ sich meist nicht herbeiführen. Auch Hitzekoagulation und Einfrieren einzelner Myokardbezirke mit Äthylchlorid (130) kamen zum Einsatz, wobei ebenfalls signifikante Änderungen des Schlagvolumens oder des Blutdrucks ausblieben.

Die intraluminale Obstruktion der Koronararterien wurde bereits von vielen Forschern mit Erfolg angewandt. 1951 erzielten Agress et al (1) einen kardiogenen Schock am Hund durch intraaortale Injektion von Mikropartikeln. Diese Technik hat den Vorteil, daß der Thorax geschlossen bleibt und Blutverluste und Trauma den Versuchsablauf nicht beeinflussen. Auch eventuelle Reflexbahnen über perikardiale Nervengeflechte werden nicht beeinträchtigt. Um Embolien in anderen Organen zu verhindern, wurde die Aorta während der Injektion durch einen aufblasbaren Ballon verschlossen. Allerdings konnten nur in 16% der Versuche die nach Agress et al aufgestellten Kriterien für den experimentellen kardiogenen Schock erfüllt werden.
Die Methode erlaubt jedoch keine selektive Verteilung der embolisierenden Partikel, sodaß es schließlich zu einer diffusen Myokardschädigung kommt, die den pathologischen Befunden beim Menschen nicht entspricht.

Das Prinzip der "Quecksilberembolisierung" besteht in der Injektion von 0,2 ml Quecksilber in den Ramus circumflexus durch einen über die rechte Arteria carotis vorgeführten Katheter. Dadurch kommt es zu einem posterolateralen Myokardinfarkt, zum kardiogenen Schock und zum Tod der Tiere nach 5-48 Stunden (74).
Auch dieses Schockmodell stimmt mit der Situation beim Menschen nicht exakt überein. Der diffusen Verengung

aller Arterien bei Koronarsklerose steht im Tierversuch die selektive Blockierung neben völlig intakten Arterien gegenüber (32).

Salazar et al (109) erzeugten Myokardinfarkte mit Hilfe einer intrakoronar vorgeschobenen Stromelektrode. Auch bei dieser Methode wird die Thorakotomie vermieden. Im Gegensatz zu der diffusen Koronarobstruktion durch die Embolisationsverfahren werden segmentale, thrombotische Verschlüsse in den großen Koronararterien geschaffen. Die Methode geht auf eine Arbeit von Sawyer et al (112) zurück, die aufgrund eigener Versuche zu der Hypothese kamen, daß die Entstehung intravasaler Thromben durch Änderung des elektrophysiologischen Potentials zwischen Gefäßendothel und Adventitia begünstigt wird. Salazar konnte mit Stromstärken von 100-900 Mikroampère angiographisch gesicherte Thromben erzeugen, die zu schweren Myokardinfarkten führten.

Das Verfahren der extraluminalen Koronarokklusionen, das bei den vorliegenden Versuchen angewendet wurde, geht auf Ellis et al (29) zurück. Sie begannen ihre Präparation mit der Unterbindung der im Bereich der Herzspitze verlaufenden interkoronaren Anastomosen. Anschließend wurden, an der diaphragmalen Wand des linken Ventrikels beginnend, in Zeitabständen von 10-15 Minuten die Seitenäste, zunächst des Ramus circumflexus, dann des Ramus interventrikularis anterior ligiert, wobei der aus dem Ramus interventricularis anterior proximal abgehende septale Ast geschont wurde. Die Zahl der Ligaturen schwankte in Abhängigkeit vom linksatrialen Druck, der 30 Minuten lang 12 mmHg übersteigen mußte. Der durchschnittliche Abfall des MAP betrug bei Ellis 19%, der des HMV 63,9%, der durchschnittliche Anstieg

des mittleren linksatrialen Druckes 220%, des mittleren Pulmonalarteriendruckes 58,3%, der des ZVD 50%.

6 von 10 Hunden entwickelten einen kardiogenen Schock, während 2 Hunde infolge Kammerflimmerns und einer am 4. postoperativen Tag infolge Ventrikelruptur verstarb. Ein Hund überlebte.
Feola et al (33) fanden hingegen mit dieser Technik bei 80% der Tiere Kammerflimmern. Außerdem hielten sie den Zeitraum von 4-6 Stunden bis zur Entwicklung des kardiogenen Schocks für zu lang.

Um Zeit zu gewinnen, wurde in den vorliegenden Versuchen das von Ellis angegebene Verfahren etwas modifiziert. Nach Unterbindung der apexnahen interkoronaren Anastomosen wurden die aus dem Ramus interventrikularis abgehenden größeren Seitenäste mit Seidennahtfäden angeschlungen. Es resultierten insgesamt 5-8 Ligaturen, die in Zeitintervallen von 3-5 Minuten, beginnend am Ramus interventricularis anterior, nacheinander zugezogen wurden (Abb. 2).

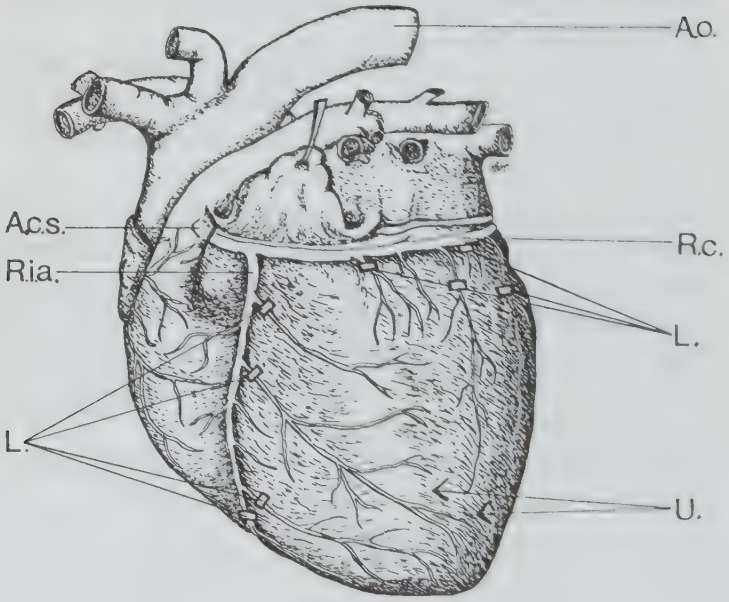

Abb. 2: Darstellung der Präparation zur Erzeugung eines kardiogenen Schocks am Hundeherzen.

A.c.s.	=	Arteria coronaria sinistra
R.c.	=	Ramus circumflexus
R.i.a.	=	Ramus interventricularis anterior
Ao.	=	Aorta
L	=	Ligaturen
U	=	Umstechungen

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Versuchszahl, Versuchstiere

Es wurden 11 Versuche mit Bastardhunden beiderlei Geschlechts ausgeführt. Das Körpergewicht der Hunde schwankte zwischen 9 und 20,5 kg, woraus sich ein Durchschnittsgewicht von 13,2 kg pro Hund errechnet.
Noch vor Erreichen eines Schockzustandes verstarben 3 Hunde, davon 2 an irreversiblem Kammerflimmern und einer noch vor der Intubation infolge massiver Aspiration von Erbrochenem.
Von 11 Versuchen konnten daher nur 8 ausgewertet werden. Aufgrund apparativer Beschränkungen oder technischer Defekte war es nicht möglich, sämtliche aufgeführten Parameter bei allen Versuchstieren gleichermaßen zu bestimmen. Es ergaben sich daher verschiedene Versuchsanzahlen für einzelne Meßergebnisse.

2.2. Meßgrößen, Meßmethoden

Sämtliche Meßdaten wurden auf einem Direktvielfachschreiber [A] registriert. Die Herzfrequenz und die Ischämiereaktion im kardiogenen Schock konnten anhand der zweiten Ableitung im EKG abgelesen werden. Zur Erfassung des mittleren Aortendruckes (MAP) diente ein flüssigkeitsgefüllter Polyäthylen-Katheter, der über die Arteria femoralis in die Aorta descendens vorgeschoben und an eine Druckmeßbrücke angeschlossen wurde [B].

[A] Typ PEE 12, Schwarzer GmbH, München

[B] Typ Z 103/67, Schwarzer GmbH, München

Ein Katheter-tip-Manometer [C], das im linken Ventrikel lag, ermittelte die Werte für den linksventrikulären systolischen (LVSP) und den linksventrikulären enddiastolischen (LVEDP) Druck. Damit konnte die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit mit einem Differenzierverstärker elektrisch mit einer Zeitkonstante von 0,1 ms gebildet werden. Der mittlere Blutfluß in der Arteria femoralis ($MBF_{A.f.}$) wurde mit einem elektromagnetischen Flow-Meter gemessen [D]. Die Messung des mittleren Blutflusses im Ramus circumflexus ($MBF_{R.c.}$) erfolgte ebenfalls elektromagnetisch [E]. pH-Wert, Base-Excess, Standard-Bikarbonat und pCO_2 wurden mit der Methode nach Astrup [F] bzw. Eschweiler (G) bestimmt. Zur Bestimmung der O_2-Sättigung diente ein in vivo Oxymeter [H].

(C) Millar Instruments, PC 350, Houston, Texas

(D) Carolina Medical Elektronics INC., King, North Carolina, Modell 501, Meßkopfserien-Nr. EP 400 R

(E) Biotronex Laboratories, Typ BL 610
Meßkopfserie 6000, Silver Spring, Maryland

(F) Typ AME 1, Radiometer, Kopenhagen

(G) CA 3, Eschweiler & Co., Lübeck

(H) Physio-Control, Edwards Laboratories,
Redmond, Washington

2.3. Präparation

Die Prämedikation erfolgte mit 0,15-0,2 mg Propiomazin/kg Körpergewicht (I) intramuskulär. Nach intravenöser Gabe von 25-30 mg Pentobarbital-Natrium/kg Körpergewicht (J) wurden die Tiere orotracheal intubiert und durch einen Bennett-Respirator (K) mit einem Gemisch aus Luft und 40% Sauerstoff mit einem Überdruck von 25 cm H_2O beatmet. Der Hund wurde auf einem Operationstisch rechts seitlich gelagert.

Das Katheter-tip-Manometer wurde über die linke Arteria carotis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Zur Registrierung der O_2-Sättigung im Sinus coronarius suchten wir die linke Vena jugularis auf und schoben den Meßkatheter bis zum Sinus coronarius vor.

Es folgte anschließend die Präparation der rechten Arteria femoralis an der der Flow-Meßkopf anzulegen war. Über die linke Arteria femoralis wurde der Katheter zur Messung des $MAP_{A.f.}$ in die Aorta descendens vorgeschoben. Ein Verweilkatheter in der linken Vena femoralis diente während des Versuchs als venöser Zugang.

Nach linksseitiger Thorakotomie im 5. ICR wurde das Perikard entlang dem Nervus phrenicus eröffnet. In der in Kapitel D.1. beschriebenen Weise erfolgte die Umstechung der apexnahen interkoronaren Anastomosen, sowie das Anschlingen der Seitenäste des Ramus interventricularis anterior und des Ramus circumflexus. Anschließend wurde am freipräparierten Anfangsteil des Ramus circumflexus der Flow-Meßkopf angelegt.

(I) Combelene R , Farbenfabrik Bayer AG, Leverkusen

(J) Nembutal R, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim am Rhein

(K) PR 2, Santa Monica, California

2.4. Versuchsablauf

Nachdem die Präparation abgeschlossen war, wurden die Ausgangswerte registriert. Während des ganzen Versuchs wurden mehrmals die Blutgaswerte bestimmt. Bei Bedarf wurden sie durch Bicarbonat-Infusion oder Veränderung des Beatmungsdruckes bzw. des prozentualen Sauerstoffanteils an der Beatmungsluft korrigiert.
Es wurden dann zunächst die interkoronaren Anastomosen und dann die koronaren Seitenäste durch Zuknoten der vorher angelegten Seidenfäden verschlossen. Zwischen den einzelnen Okklusionen lagen jeweils etwa 5 Minuten. Sie wurden solange fortgeführt, bis der mittlere Aortendruck über mindestens 30 Minuten um wenigstens 30 mmHg unter den Ausgangswert abgesunken war. War dies auch nach Okklusion aller angegebenen Koronaräste noch nicht erreicht, wurde mit successiver intravenöser Gabe von jeweils 1 ml Nembutal eine zusätzliche Kardiodepression durchgeführt. Bei den 8 auswertbaren Versuchen dauerte es durchschnittlich 51,6 Minuten vom Zeitpunkt der 1. Okklusion bis zum Erreichen des Schockzustandes.
Schließlich erfolgte die intravenöse Gabe von 0,2 ml Hydergin^{R}/kg Körpergewicht. Die darauf folgenden ersten zehn Minuten wurden auf dem Direktschreiber ohne Unterbrechung registriert. Anschließend wurden die Meßwerte alle 10 Minuten für die Dauer von 2-3 Minuten aufgezeichnet. Die Gesamtmeßdauer betrug, außer bei zwei Versuchen, die nach 30 Minuten abgebrochen wurden, 60 Minuten.

2.5. Auswertung

Der Widerstand in der Arteria femoralis und im Ramus circumflexus wurden in Anlehnung an das Ohmsche Gesetz ($R = \frac{\Delta P}{V}$) nach der Gleichung

$$W = \frac{MAP_{(mmHg)} \cdot 0{,}799}{MBF_{a.f.\ (ml/min)}} \cdot 10^{10}$$

berechnet. Als Dimension ergibt sich dann $N \cdot s \cdot m^{-5}$. Der Faktor 0,799 erklärt sich aus dem Produkt der Umrechnungsgrößen:
1 mmHg = 133,322387 $N \cdot m^{-2}$ und 1 ml/min = $\frac{10^{-6}}{60}$ $m^3 \cdot s^{-1}$.
Dadurch konnte die früher verwendete Widerstandsdimension $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ in der jetzt international einheitlichen Dimension $N \cdot s \cdot m^{-5}$ ausgedrückt werden.
Anhand der Registrierung der Absolutwerte in den einzelnen Versuchsphasen wurden die Differenzen der Einzelwerte jeweils vom Ausgangswert (A) zum kardiogenen Schockwert (CS) sowie vom CS-Wert zu den Werten in bestimmten Zeitabständen nach Hydergingabe berechnet.
Darüberhinaus wurden für die einzelnen Versuchsphasen die Mittelwerte $\bar{x}$ sowie deren Standardabweichungen $\bar{x}_s$ ermittelt. Zur Signifikanzberechnung diente der Friedman-Test für verbundene Stichproben. Fiel dieser positiv aus, wurde der Test von Wilcoxon und Wilcox zur Signifikanzberechnung zwischen Einzelwerten angeschlossen. War der Friedman-Test negativ, wurde mit dem Test von David, Pearson und Stephans geprüft, ob die Differenzwerte normal verteilt sind. Lag Normalverteilung vor, konnte der verkürzte t-Test bei den Parametern zur Anwendung kommen, bei welchen der Friedman-Test negativ ausgefallen war.

2.6. Ergebnisse

Im folgenden werden die Veränderungen eines jeden Parameters als Mittelwerte und deren Standardabweichung für die acht ausgewerteten Versuche dargestellt. Die in den Tabellen dargestellten Symbole bedeuten:

A	= Ausgangsmessung nach Präparation
CS	= Absolutwert im kardiogenen Schock
Δ CS	= Differenz zwischen Ausgangswert und Schock-Wert
Δ HYD O', 1', 2'	= Differenz der Werte zwischen der Schockphase und bestimmten Zeitpunkten nach Hydergingabe, wobei
O'	= Ende der einmütigen Injektionszeit
$\bar{x}$ und $\bar{x}_s$	= Mittelwert und Standardabweichung
p	= Irrtumswahrscheinlichkeit
n	= Versuchsanzahl
n.s.	= nicht signifikant
$\rightarrow$ X-Wert	= Signifikanz eines Einzelwertes gegenüber einem Wert in einer anderen Versuchsphase

Mittlerer Aortendruck

Friedman-Test: pos ($p < 0,01$)

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach Wilcoxon und Wilcox
A		8	90,0 ± 10,5	
CS		8	54,3 ± 9,4	
△CS		8	-35,6 ± 7,2	
△HYD	0'	8	+ 8,5 ± 4,2	
	1'	8	+23,3 ± 3,3	
	2'	8	+26,2 ± 3,7	
	3'	8	+26,8 ± 4,3	
	4'	8	+27,0 ± 6,3	
	5'	8	+28,3 ± 5,2	$p < 0,05 \rightarrow$ CS-Wert
	6'	8	+30,0 ± 5,8	
	7'	8	+31,2 ± 5,9	
	8'	8	+31,0 ± 6,0	$p < 0,05 \rightarrow$ CS-Wert
	9'	8	+31,8 ± 6,2	$p < 0,05 \rightarrow$ CS-Wert
	10'	6	+35,3 ± 7,2	$p < 0,01 \rightarrow$ CS-Wert
	20'	8	+37,1 ± 8,0	
	30'	8	+40,0 ± 8,1	$p < 0,01 \rightarrow$ CS-Wert/ $p < 0,01 \rightarrow$ 0'-Wert
	40'	7	+40,7 ± 8,6	$p < 0,01 \rightarrow$ CS-Wert/ $p < 0,01 \rightarrow$ 0'-Wert
	50'	7	+39,2 ± 9,4	
	60'	4	+40,0 ± 16,9	

Tab. 1: MAP in mmHg, Versuchszahl, Mittelwerte und deren Standardabweichung, Signifikanz

Erwartungsgemäß fällt der MAP im kardiogenen Schock zunächst um 35,6 mmHg, d.h. um 38% vom Ausgangswert. Nach Hydergininjektion steigt er signifikant ($p < 0,01$) an. Wie aus der graphischen Darstellung (Abb. 3)(S.70) ersichtlich, hält der Anstieg nach Hydergininjektion ca. 20 Minuten lang an. Danach pendelt sich der MAP auf einem etwa 4,4% über dem Ausgangswert liegenden Niveau ein. Der steilste Anstieg erfolgt in der ersten Minute nach Injektionsende.
Das Verhalten des MAP ist in allen Versuchen ohne Ausnahme gleichsinnig. Man muß hier anhand der Ergebnisse von einem eindeutigen und schnell eintretenden Effekt des verwendeten Medikamentes sprechen, zumal der MAP schon während der einminütigen Injektionszeit ansteigt.

Die Herzfrequenz sinkt im kardiogenen Schock um durchschnittlich 28 Schläge/min, das sind 19% unter dem Ausgangswert. Auch nach Hydergininjektion fällt die HF weiterhin signifikant ($p < 0,01$) ab. In zwei Versuchen ist der Abfall der Herzfrequenz bereits im kardiogenen Schock so ausgeprägt, daß Hydergin keine weitere Veränderung bewirkt.
Diese Ergebnisse bestätigen die herzfrequenzsenkende Wirkung des Hydergin, die auch in anderen Untersuchungen schon beschrieben wurde. Ähnlich wie beim MAP ist auch hier die Wirkung in den ersten zehn Minuten nach Injektionsende am ausgeprägtesten.

Herzfrequenz

Friedman-Test: pos ($p < 0,01$)

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach Wilcoxon und Wilcox
A		8	148 ± 14,3	
CS		8	120 ± 8,8	
ΔCS		8	- 27 ± 15,3	$p < 0,05 \rightarrow$ 20' - Wert
Δ HYD	0'	8	- 4 ± 2,2	$p < 0,01 \rightarrow$ 20' - Wert
	1'	8	- 7 ± 1,9	
	2'	8	- 8 ± 5,0	
	3'	8	- 9 ± 4,7	
	4'	8	- 9 ± 5,0	
	5'	8	- 10 ± 5,0	
	6'	8	- 12 ± 4,7	
	7'	8	- 12 ± 5,1	
	8'	8	- 12 ± 5,0	
	9'	8	- 12 ± 5,5	
	10'	6	- 10 ± 7,5	
	20'	8	- 15 ± 5,5	
	30'	8	- 13 ± 6,1	
	40'	7	- 17 ± 6,0	
	50'	7	- 14 ± 7,1	
	60'	4	- 11 ± 6,4	

Tab. 2: HF in f/min.
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz

Linksventrikulärer systolischer Druck

Friedman-Test: pos ($p < 0,01$)

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach Wilcoxon und Wilcox
A		8	106 ± 8,7	
CS		8	70 ± 8,5	
ΔCS		8	- 36 ± 3,9	
ΔHYD	0'	8	+ 10 ± 3,7	
	1'	8	+ 16 ± 3,6	
	2'	8	+ 19 ± 4,7	
	3'	8	+ 21 ± 5,9	
	4'	8	+ 22 ± 5,9	
	5'	8	+ 22 ± 5,2	
	6'	8	+ 23 ± 6,3	
	7'	8	+ 23 ± 5,6	
	8'	8	+ 23 ± 6,3	
	9'	8	+ 24 ± 7,2	
	10'	6	+ 30 ± 8,7	
	20'	8	+ 30 ± 8,3	$p < 0,01 \rightarrow$ CS - Wert
	30'	8	+ 32 ± 8,4	$p < 0,01 \rightarrow$ CS - Wert
	40'	7	+ 35 ± 7,7	
	50'	7	+ 32 ± 8,3	
	60'	4	+ 30 ± 13,5	

Tab. 3: LVSP in mmHg
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz.

Der linksventrikuläre systolische Druck verhält sich analog zum mittleren Aortendruck. Von der Ausgangsmessung bis zum kardiogenen Schock sinkt der LVSP um 36 mmHg, bzw. 33%. Nach Hydergininjektion steigt der LVSP signifikant an ($p < 0,01$). Im Gegensatz zum MAP erreicht er aber nicht wieder den Ausgangswert.

Der steilste Anstieg erfolgt in den ersten drei Minuten nach Injektionsbeginn. Das Verhalten des LVSP ist in allen 8 Versuchen gleichsinnig.

Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Friedman-Test: neg

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach verkürztem t-Test
A		8	10 ± 2,4	
CS		8	12 ± 2,3	
Δ CS		8	+2,5± 1,6	
Δ HYD	0'	8	+ 3 ± 1,8	n.s.
	1'	8	+ 3 ± 2,2	n.s.
	2'	8	+ 5 ± 2,3	n.s.
	3'	8	+ 7 ± 2,3	n.s.
	4'	8	+ 7 ± 2,3	n.s.
	5'	8	+ 6 ± 2,3	n.s.
	6'	8	+ 6 ± 2,2	n.s.
	7'	8	+ 7 ± 1,8	$p < 0,01$
	8'	8	+ 6 ± 1,8	$p < 0,02$
	9'	8	+ 6 ± 2,0	n.s.
	10'	6	+ 8 ± 2,1	$p < 0,02$
	20'	8	+ 7 ± 1,8	$p < 0,01$
	30'	8	+ 5 ± 2,4	n.s.
	40'	7	+ 6 ± 3,0	n.s.
	50'	7	+ 6 ± 2,7	n.s.
	60'	4	+ 1 ± 1,2	n.s.

Tab. 4: LVEDP in mmHg
Mittelwerte und deren Standardabweichung, Signifikanz

Der linksventrikuläre, enddiastolische Druck zeigt, als besonders wichtiger Parameter der ventrikulären Leistungsfähigkeit, zunächst ein unterschiedliches Verhalten. Nur bei 4 der insgesamt 8 Versuchstiere läßt sich im kardiogenen Schock ein Anstieg des LVEDP um durchschnittlich 6 mmHg registrieren. Bei vier Versuchen bleibt der LVEDP unverändert. So ergibt sich insgesamt im kardiogenen Schock ein Anstieg des LVEDP um 2,5 mmHg, das sind 25% des Ausgangswertes (Abb. 4, S. 71).
Auch nach Hydergingabe zeigt sich kein eindeutig gleichsinniges Verhalten. Bei Versuchstier 1 und 8 bleibt der LVEDP nach anfänglichem Anstieg im Schock im weiteren Versuchsablauf unverändert. In den 6 übrigen Versuchen läßt sich nach Hydergininjektion eindeutig ein weiterer Anstieg des LVEDP registrieren. Aufgrund des abweichenden Verhaltens in zwei Versuchen ist insgesamt der Anstieg des LVEDP nicht signifikant. Signifikant dagegen ist der 7'- ($p < 0,01$), 8'- ($p < 0,02$), 10'- ($p < 0,02$) und der 20'-Wert ($p < 0,01$).
Der Anstieg des LVEDP wird auch in der graphischen Darstellung deutlich. Dieser ist in den ersten 4' nach Injektionsbeginn besonders ausgeprägt. Der Grund dafür ist, daß in dieser Versuchsphase auch der MAP und der LVSP besonders stark ansteigen.

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit

Friedman-Test: neg

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach verkürztem t-Test
A		8	3179 ± 760	
CS		8	1077 ± 1503	
△CS		8	-2137 ± 655	
△HYD	0'	8	+ 58 ± 27	n.s.
	1'	8	+ 105 ± 77	n.s.
	2'	8	+ 81 ± 74	n.s.
	3'	8	+ 115 ± 81	n.s.
	4'	8	+ 127 ± 83	n.s.
	5'	8	+ 112 ± 55	n.s.
	6'	8	+ 122 ± 79	n.s.
	7'	8	+ 122 ± 79	n.s.
	8'	8	+ 125 ± 79	n.s.
	9'	8	+ 122 ± 101	n.s.
	10'	6	+ 150 ± 92	n.s.
	20'	8	+ 241 ± 112	n.s.
	30'	8	+ 214 ± 90	n.s.
	40'	6	+ 331 ± 116	$p < 0,05$
	50'	6	+ 308 ± 117	n.s.
	60'			n.s.

Tab. 5: dp/dt_{max} in mmHg/s
Mittelwerte und deren Standardabweichung, Signifikanz

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit als direkter Kontraktilitätsparameter war aus technischen Gründen nur in 7 der insgesamt 8 Versuche zu registrieren.
Im kardiogenen Schock läßt sich bei allen 7 Versuchstieren erwartungsgemäß ein starker Abfall der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit verzeichnen, und zwar um 67% des Ausgangswertes.
Nach Hydergininjektion zeigen 5 Versuchstiere einen leichten Wiederanstieg, der aber weit unter dem Ausgangswert bleibt. In einem Versuch sinkt dp/dt_{max} auch nach Hydergin weiter ab, während sich in einem weiteren Versuch während der ganzen Versuchsdauer keine Änderung erkennen läßt.

Insgesamt ist der aus der graphischen Darstellung (Abb. 3) ersichtliche leichte Wiederanstieg der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit nicht signifikant.
Der verkürzte t-Test ergibt lediglich für den 40'-Wert einen signifikanten Anstieg.

Mittlerer Blutfluß in der Arteria femoralis

Friedman-Test: neg

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach verkürztem t-Test
A		8	35 ± 8,1	
CS		8	30 ± 8,9	
ΔCS		8	- 5 ± 2,4	
Δ HYD	0'	8	- 1,2 ± 2,4	n.s.
	1'	8	- 3,9 ± 4,7	n.s.
	2'	8	- 5,8 ± 5,5	n.s.
	3'	8	- 4,5 ± 5,1	n.s.
	4'	8	- 4,4 ± 5,1	n.s.
	5'	8	- 4,9 ± 5,0	n.s.
	6'	8	- 5,1 ± 5,2	n.s.
	7'	8	- 5,2 ± 5,7	n.s.
	8'	8	- 4,8 ± 5,4	n.s.
	9'	8	- 4,7 ± 5,6	n.s.
	10'	6	- 5,7 ± 7,5	n.s.
	20'	8	- 2,2 ± 5,5	n.s.
	30'	8	- 2,2 ± 5,7	n.s.
	40'	6	- 1,2 ± 3,5	n.s.
	50'	6	- 2,1 ± 4,3	n.s.
	60'	4	- 1,3 ± 1,9	n.s.

Tab. 6: $MBF_{a.f.}$ in ml/min
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz

Der mittlere Blutfluß in der Arteria femoralis zeigt in den einzelnen Versuchen ein unterschiedliches Verhalten. Nicht in allen Versuchen nimmt der $MBF_{a.f.}$ zur Schockphase hin ab. Er bleibt in zwei Versuchen unverändert und steigt in zwei Versuchen sogar an. In vier Versuchen sinkt er in der Schockphase um durchschnittlich 36% vom Ausgangswert.
Nach Hydergininjektion ergibt sich folgendes Bild:
In zwei Versuchen erreicht bzw. übersteigt der $MBF_{a.f.}$ wieder den Ausgangswert. In zwei Versuchen ist nur ein geringer Anstieg feststellbar. In vier Versuchen nimmt der $MBF_{a.f.}$ jedoch nach Hydergin beträchtlich ab. Der Grund für das unterschiedliche Verhalten des $MBF_{a.f.}$ wurde auf Seite 18 bereits angesprochen und wird vor allem in Bezug auf den peripheren Widerstand noch besonderer Erörterung bedürfen. Aufgrund der großen Streuung der Einzelergebnisse war hier keine Signifikanz zu ermitteln.

Mittlerer Blutfluß im Ramus circumflexus

Friedman-Test: neg

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach verkürztem t-Test
A		6	12,5 ± 2,7	
CS		6	4,7 ± 0,8	
ΔCS		6	- 7,8 ± 2,8	
ΔHYD	0'	5	+ 0,1 ± 0,3	n.s.
	1'	5	+ 0,3 ± 0,2	n.s.
	2'	5	+ 0,5 ± 0,1	n.s.
	3'	5	0,4 ± 0,1	n.s.
	4'	6	+ 0,3 ± 0,3	n.s.
	5'	5	+ 0,3 ± 0,3	n.s.
	6'	5	+ 0,1 ± 0,6	n.s.
	7'	5	+ 0,1 ± 0,6	n.s.
	8'	5	- 0,0 ± 0,5	n.s.
	9'	5	+ 0,1 ± 0,6	n.s.
	10'	4	- 0,0 ± 0,6	n.s.
	20'	6	+ 1,3 ± 1,3	n.s.
	30'	5	+ 2,1 ± 2,0	n.s.
	40'	5	- 0,1 ± 0,6	n.s.
	50'	5	- 0,3 ± 0,6	n.s.
	60'	2	- 0,5 ± 1,5	n.s.

Tab. 7: $MBF_{r.c.}$ in ml/min
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz

Aus technischen Gründen konnte der $MBF_{r.c.}$ nur in fünf Versuchen kontinuierlich gemessen werden. Hier zeigt sich erwartungsgemäß ein starker Abfall des $MBF_{r.c.}$ vom Ausgangswert zur Schockphase um durchschnittlich 54%. Nach Hydergin kommt es in den einzelnen Versuchen nur zu geringfügi-

gen Schwankungen, die sich nicht signifikant vom Ausgangswert unterscheiden.

Widerstand in der Arteria femoralis

Friedman-Test: pos ($p = 0{,}01$)

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach Wilcoxon und Wilcox
A		8	3,2 ± 0,9	
CS		8	2,6 ± 0,8	
Δ CS		8	-0,5 ± 1,0	
Δ HYD	0'	8	+2,9 ± 0,8	
	1'	8	+4,3 ± 1,3	
	2'	8	+5,5 ± 1,4	$p<0{,}05 \rightarrow$ CS-/$p<0{,}01 \rightarrow$ 0'-Wert
	3'	8	+5,7 ± 1,6	$p<0{,}05 \rightarrow$ CS-/$p<0{,}05 \rightarrow$ 0'-Wert
	4'	8	+5,6 ± 1,4	$p<0{,}05 \rightarrow$ CS-/$p<0{,}05 \rightarrow$ 0'-Wert
	5'	8	+5,5 ± 1,4	
	6'	8	+5,6 ± 1,3	
	7'	8	+6,7 ± 1,9	$p<0{,}05 \rightarrow$ CS-/$p<0{,}05 \rightarrow$ 0'-Wert
	8'	8	+8,1 ± 3,3	
	9'	8	+8,1 ± 3,2	
	10'	6	+8,2 ± 4,5	
	20'	8	+8,2 ± 3,5	
	30'	8	+9,0 ± 3,8	
	40'	6	+6,0 ± 2,0	
	50'	6	+6,4 ± 2,3	
	60'	4	+8,0 ± 2,9	

Tab. 8: $W_{a.f.}$ in $\frac{N \cdot s}{m^5} \times 10^{10}$
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz

Der Widerstand in einem peripheren Gefäß spiegelt am ehesten die vasoaktiven Eigenschaften einer bestimmten Substanz wider. Ähnlich den Ergebnissen des $MBF_{a.f.}$ zeigen auch die des peripheren Widerstandes in der Arteria femoralis kein ganz einheitliches Verhalten. In drei der acht Versuche nimmt der Widerstand im kardiogenen Schock zu, während er in den übrigen fünf Versuchen deutlich absinkt. Damit bestätigen sich die Ergebnisse anderer tierexperimenteller Untersuchungen.
Nach Hydergininjektion zeigt sich in allen Versuchen ein statistisch signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg des peripheren Widerstandes. Er erreicht sein Maximum etwa 30 Minuten nach Injektionsende. Zu diesem Zeitpunkt liegt der periphere Widerstand in der Arteria femoralis 247% über dem CS-Wert und 203% über dem Ausgangswert.
Bei der Betrachtung der Einzelwerte fällt besonders der 2'-Wert auf. Er zeigt bereits zwei Minuten nach Injektionsende einen signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) des peripheren Widerstandes.

Widerstand im Ramus circumflexus

Friedman-Test: neg

		n	$\bar{x} \pm \bar{x}_s$	Signifikanz nach verkürztem t-Test
A		6	6,3 ± 0,6	
CS		6	13,7 ± 5,7	
Δ CS		6	+ 7,4 ± 5,9	
Δ HYD	0'	5	+ 0,7 ± 3,7	n.s.
	1'	5	+ 4,2 ± 1,3	$p \leq 0,02$
	2'	5	+ 1,9 ± 3,3	n.s.
	3'	5	+ 3,9 ± 0,9	$p \leq 0,05$
	4'	6	+ 4,3 ± 0,8	n.s.
	5'	5	+12,6 ± 8,7	$p \leq 0,05$
	6'	5	+ 4,0 ± 0,8	$p \leq 0,05$
	7'	5	+ 4,8 ± 1,6	$p \leq 0,05$
	8'	5	+ 5,0 ± 1,5	$p \leq 0,05$
	9'	5	+ 4,3 ± 1,1	$p \leq 0,05$
	10'	4	+ 3,9 ± 1,0	n.s.
	20'	6	+ 0,3 ± 6,4	$p \leq 0,02$
	30'	5	+ 1,8 ± 8,0	$p \leq 0,05$
	40'	5	+ 6,9 ± 1,6	$p \leq 0,05$
	50'	5	+ 7,2 ± 1,9	n.s.
	60'	2	-	-

Tab. 9: $W_{r.c.}$ in $\frac{N \cdot s}{m^5} \times 10^{10}$
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Signifikanz

Der kardiogene Schock war in unseren Versuchen die Folge fortgesetzter Koronarligaturen und in einigen Versuchen der zusätzlichen Kardiodepression mit dem Barbiturat Nembutal^{R}. So kam es im Schock zu einem Anstieg des koronaren Widerstandes im Ramus circumflexus. Er betrug 118%. Auch nach Hydergininjektion stieg der koronare Widerstand weiterhin an. Diese Tatsache ist sowohl auf den erhöhten intraventrikulären Druck, als auch auf die Lumenverminderung der Koronarien durch die Ligaturen zurückzuführen. Insofern ist die Aussagekraft des koronaren Widerstandes nur bedingt. Er ist insgesamt wegen zu großer Streuung einzelner Werte nicht signifikant.

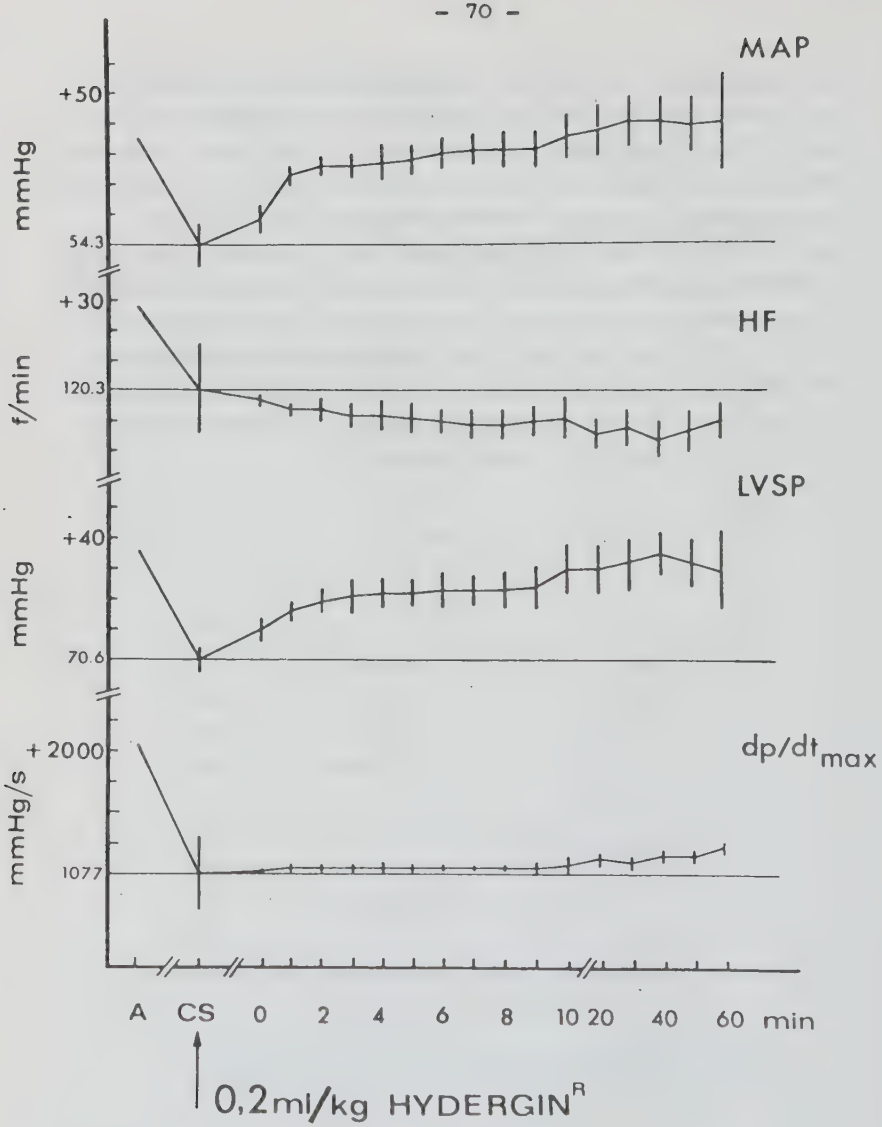

Abb. 3: Mittelwerte und deren Standardabweichungen.
A=Ausgangswert; CS=Wert bei kardiogenem Schock=Bezugswert; MAP=mittlerer Aortendruck; HF=Herzfrequenz; LVSP=systolischer linksventrikulärer Druck; dp/dt_{max}= maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit.
Die kleinen Zahlen neben der Nullinie stellen den absoluten mittleren Ausgangswert im kardiogenen Schock dar.

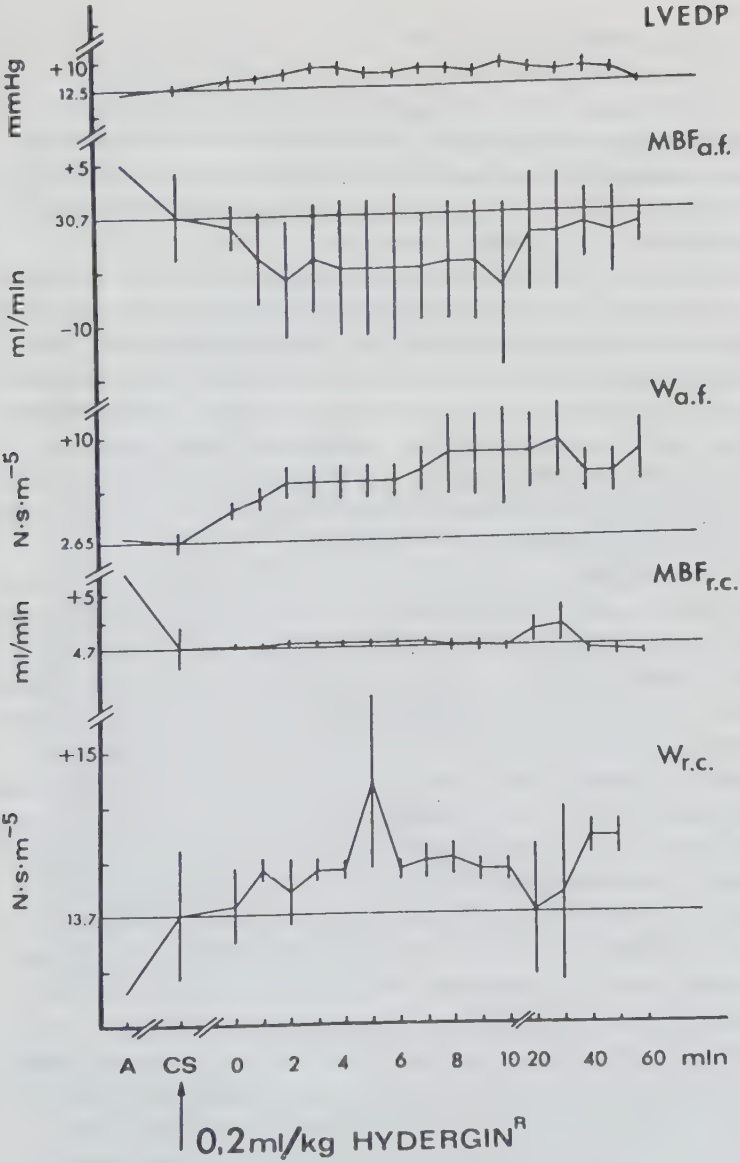

Abb. 4: Mittelwerte und deren Standardabweichungen.
LVEDP=linksventrikulärer enddiastolischer Druck; $MBF_{a.f.}$= mittlerer Blutfluß in der arteria femoralis; $W_{a.f.}$= Gefäßwiderstand in der arteria femoralsis;
$MBF_{r.c.}$=mittlerer Blutfluß im ramus circumflexus; $W_{r.c.}$= Gefäßwiderstand im ramus circumflexus.
Übrige Symbole vergleiche Legende der Abb. 3.

2.7. Diskussion

Die in dieser Arbeit vorgelegten Versuche mit dem alpha-Sympatholyticum Hydergin^{R} wurden mit der Fragestellung durchgeführt, ob das verwendete Pharmakon im experimentellen kardiogenen Schock beim Hund eine periphere Vasodilatation herbeiführt.
Die Folge der Vasodilatation ist eine Reduktion des sog. "afterload", der Nachbelastung des Herzens. Dadurch wird das experimentell bzw. klinisch stark geschädigte Herz entscheidend entlastet. Es kommt zu einer vollkommeneren Entleerung des linken Ventrikels und damit einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, LVEDP. Der LVEDP bestimmt, wie bereits ausgeführt, entscheidend die intramurale Wandspannung und somit die Höhe der Koronarperfusion.
Da die Progredienz des Schockablaufs in der Klinik nachgewiesen wurde (94), muß das oberste therapeutische Ziel im kardiogenen Schock die schnelle Wiederherstellung einer ausreichenden Myokarddurchblutung sein. Der kardiogene Schock ist kein plötzlich das gesunde Herz treffendes Ereignis. Er ist als fortschreitende Ischämie des Myokards aufzufassen, die schließlich zu einem nicht mehr mit dem Leben zu vereinbarenden Ausfall von funktionsfähigem Myokard führt. Periphere Vasodilatation soll durch Widerstandsabnahme im Koronarsystem und damit verbundener Perfusionszunahme diesen Prozeß durchbrechen. Selbstverständlich ist bei dieser Interpretation zu bedenken, daß die periphere Vasodilatation eine Abnahme des mittleren Aortendruckes bedingt. Dadurch wird der Sauerstoffverbrauch des Myokards und der koronare Widerstand gesenkt; letzteres kann sowohl eine relative als auch eine absolute Mehrdurchblutung zur Folge haben. Gleichzeitig nimmt aber mit dem mittleren Aortendruck

auch der koronare Perfusionsdruck ab, d.h. es resultiert eine verminderte Koronardurchblutung. So bleibt es eine quantitative Frage, inwieweit es bei peripherer Vasodilatation unter Berücksichtigung der oben beschriebenen gegensätzlichen Mechanismen zu einer Durchblutungszunahme im Myokard kommt. Diese Frage wird dadurch erschwert, daß Hahn et al im Tierexperiment unter pharmakologischem Einfluß auch bei Erhöhung der Wandspannung eine starke Durchblutungszunahme im Myokard feststellen konnten. Es handelte sich hier um Versuche mit Oxyfedrin bei konstant gehaltenem Aortendruck am partiell ischämiegeschädigten Hundeherz (45).

Ein Abfall des mittleren Aortendruckes um ca. 30% über mindestens 30 Minuten ohne Tendenz zum Wiederanstieg, sowie der elektrokardiographische Nachweis einer Ischämie ohne Rhythmusstörungen, erfüllten in den vorliegenden Versuchen die von Agress et al aufgestellten Kriterien eines experimentellen kardiogenen Schocks. Dabei verhielten sich der mittlere Aortendruck (MAP) und der linksventrikuläre systolische Druck (LVSP) sowohl im Schock, als auch nach Hydergininjektion, gleichsinnig. Sie fielen zunächst im Schock signifikant ab, was sowohl im Zusammenhang mit dem stark verminderten Herzminutenvolumen, als auch mit dem Absinken des peripheren Widerstandes zu sehen ist. Nach Hydergininjektion steigen beide Druckwerte signifikant an, dabei übersteigt der MAP den Ausgangswert. Der LVSP liegt 40 Minuten nach Hydergininjektion ebenfalls in Höhe seines Ausgangswertes.

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}), als Parameter der Ventrikelkontraktilität, fällt im kardiogenen Schock um 67% ab. Dieser Abfall war zu erwarten, da durch die Myokardischämie direkt die Kontraktilität des linken Ventrikels vermindert wird. Analog zum An-

stieg des LVSP zeigt auch die dp/dt_{max} nach Hydergingabe steigende Tendenz (n.s.), doch zeigt der 40 Minuten-Wert einen signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) gegenüber dem CS-Wert. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Neuhaus et al (88).
Da Hydergin keine direkte kardiale Wirkung, etwa im Sinne einer positiven Inotropie, aufweist (105), muß die Erhöhung des systolischen Ventrikeldrucks und des mittleren Aortendrucks eine andere Ursache haben. Dazu sind zwei ursächliche Mechanismen denkbar: Im Gegensatz zum gesunden Herzen erfolgt bei geschädigtem Herzen mit zunehmender Ventrikelvordehnung, bzw. steigendem Füllungsdruck, eine Verminderung der Schlagarbeit. Sinkt durch periphere Vasodilatation der LVEDP, so wird ein Punkt in der Frank-Starling Kurve angesteuert, an dem die Schlagarbeit des linken Ventrikels wieder ihr Maximum erreicht. Das Resultat ist eine Erhöhung des Schlagvolumens und entsprechend des MAP. Dieser Mechanismus muß aber bei Betrachtung der in den vorliegenden Versuchen ermittelten hämodynamischen Einzelwerte ausgeschlossen werden. Der LVEDP steigt hier nicht nur im kardiogenen Schock, sondern auch nach Hydergininjektion weiter an (n.s.). Somit muß angenommen werden, daß Hydergin nicht zu einer Vasodilatation geführt hat. Diese Ansicht wird durch das Verhalten des mittleren Blutflusses in der Arteria femoralis bestätigt. Der $MBF_{a.f.}$ sinkt nach Hydergininjektion ab (n.s.). Somit kann der Anstieg des MAP nicht auf eine Erhöhung des Schlagvolumens zurückgeführt werden. Das heißt, ursächlich kommt hier nur eine Vasokonstriktion in Betracht.

In diesem Zusammenhang ist das Verhalten des peripheren Systemwiderstandes von besonderem Interesse. Der eindeutige Abfall des peripheren Widerstandes im kardiogenen Schock in fünf Versuchen steht mit sämtlichen, in

der Literatur beschriebenen Befunden, im experimentellen kardiogenen Schock beim Hund in Einklang (52, 57, 58, 77, 84, 104, 132). Dabei geht aus den Untersuchungen hervor, daß das gewählte Schockmodell von besonderer Bedeutung für das Verhalten des peripheren Widerstandes ist. In den Versuchen, in denen der Schock mit Hilfe von Koronarokklusionen (Ligatur bzw. Embolisation) erzeugt wurde, sank der periphere Widerstand ab. Maximov (84) schreibt hierzu, daß das Fehlen einer kompensatorischen Vasokonstriktion als eine einheitliche Charakteristik dieses Schockmodells beim Hund anzusehen ist. Wie bereits zuvor dargelegt, ist dies als Ausdruck einer spezifischen Reflexhemmung zu verstehen, die über vagale Afferenzen von postulierten intrakardialen Rezeptoren ausgeht (4, 84, 95, 104, 110). Nach Blockierung beider Nervi vagi konnte in zahlreichen Versuchen ein Anstieg des peripheren Widerstandes als Antwort auf die kardial bedingte Hypotension nachgewiesen werden (43, 47, 121). Kezdi et al (57) wiesen außerdem eine verminderte postganglionäre sympathische Nervenaktivität im experimentellen kardiogenen Schock nach. Zu gleichen Ergebnissen kamen Mark et al (77). Dies ist umso erstaunlicher, als sowohl im experimentellen, als auch im klinischen kardiogenen Schock die zirkulierenden Katecholamine erhöht sind (102, 121). Zusammenfassend kann man also sagen, daß die beschriebene Blockierung einer kompensatorischen Vasokonstriktion im experimentellen kardiogenen Schock als Resultat einer vermehrten vagalen und verminderten sympathischen Aktivität zu verstehen ist.

Der periphere Widerstand zeigt in allen hier vorliegenden Versuchen einen signifikanten Anstieg nach Hydergininjektion. Es kann somit unter Hydergin nicht zu einer peripheren Vasodilatation gekommen sein. Dies ist insofern erklärbar, als Hydergin nur bei erhöhtem Sympathikotonus seine alpha-Sympatholytische Aktivität entfal-

ten kann (28). Bei Ausschaltung des Sympathikotonus wirkt es vasokonstriktorisch (7, 28). Außerdem ist zu erwägen, inwieweit den Ergebnissen von Hartenbach et al Rechnung zu tragen ist, die bei Hunden in Barbituratnarkose keine sympatholytische Aktivität des Hydergin nachweisen konnten.
Die sog. "sympathiko-adrenerge Reaktionslage" (16, 19), die sich bei fast allen Schockformen findet, fehlt zumindest bei einem Teil der Patienten im kardiogenen Schock (100, 126, 131). Teilt man die Patienten im kardiogenen Schock, wie in letzter Zeit immer häufiger empfohlen, nach hämodynamischen Kriterien in Gruppen mit ähnlichem hämodynamischen Spektrum ein, so entspricht der experimentelle kardiogene Schock beim Hund etwa der Gruppe, die einen Anstieg des peripheren Widerstandes vermissen läßt.

Aufgrund großer Streuung der Ergebnisse und geringer Anzahl auswertbarer Versuche, läßt das Verhalten des koronaren Flow $MBF_{r.c.}$ und des koronaren Widerstandes $W_{r.c.}$ nur bedingt eine Interpretation zu. Außerdem ist zu bedenken, daß das Schockmodell auf experimenteller Koronarokklusion basiert. Der dennoch feststellbare, und für einzelne Werte signifikante Anstieg des koronaren Widerstandes, bestätigt insgesamt das im Voraus Gesagte. Er ist vor allem auf den Anstieg des LVEDP zurückzuführen.

Der kardiogene Schock darf nicht als einheitliches Krankheitsbild, sondern als eine Vielzahl pathophysiologisch unterschiedlicher Verhaltensweisen des menschlichen bzw. tierischen Organismus angesehen werden. Gemeinsame Ursache ist die Schädigung des Herzens, im englischen Schrifttum treffend als "pump-failure" bezeichnet.

Die vorliegenden Versuche haben gezeigt, daß Hydergin im experimentellen kardiogenen Schock beim Hund nicht zu einer peripheren Vasodilatation führt. Die ermittelten hämodynamischen Werte sprechen dabei eher für eine Vasokonstriktion. Dabei sind die weiter oben beschriebenen Besonderheiten des kardiogenen Schocks beim Hund zu berücksichtigen. Das Verhalten einzelner hämodynamischer Parameter, insbesondere der des peripheren Widerstandes, ist beim Menschen nicht so eindeutig wie im Tierexperiment. Es bedarf weiterer Untersuchungen, ob Hydergin in jenen Fällen in der Klinik, in denen der periphere Widerstand im kardiogenen Schock ansteigt, nicht durchaus seine Berechtigung findet und hier auch seine alphasympatholytische Aktivität entfalten kann. Damit bestätigt sich die übereinstimmende Ansicht in der neueren Literatur, daß vor einer Therapie des kardiogenen Schocks eine Selektion der Patienten aufgrund hämodynamischer Einzelparameter zu stehen hat. Anhand dieser Parameter ist dann die effektivste individuelle Therapie auszuwählen.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde durch sukzessive Koronarligaturen an acht Hunden in Propiomazin-Pentobarbital-Narkose ein experimenteller kardiogener Schock erzeugt. Applikation des Alpha-Sympatholyticums Hydergin^{R} im kardiogenen Schock bewirkte einen signifikanten Anstieg des mittleren Aortendrucks, des linksventrikulären systolischen Drucks und des peripheren Widerstandes. Gleichzeitig nahm der mittlere Blutfluß in der Arteria femoralis ab (n.s.) und der linksventrikuläre enddiastolische Druck stieg an (n.s.). Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit blieb unverändert.
Unter Berücksichtigung der geschilderten Besonderheiten des experimentellen kardiogenen Schocks beim Hund und dem damit verbundenen Verhalten des peripheren Widerstandes konnte die Untersuchung unter den genannten experimentellen Voraussetzungen keinen alpha-sympatholytischen Effekt des Hydergin^{R} nachweisen. Eine periphere Vasodilatation blieb aus, die ermittelten hämodynamischen Parameter sprechen für eine periphere Vasokonstriktion.

F. Literatur

1. Agress C.M., Rosenberg M.J., Jacobs H.J., Binder M.J., Schneiderman A.
Protracted Shock in the Closed-Chest Dog Following Coronary Embolization with Graded Microspheres.
Am. J. Physiol. 170, 536 (1952)

2. Ahnefeld F.W.
Pathophysiologie und Therapie des Schock
Sandorama 10 (1966)

3. Amsterdam E.A., Miller R.R., Mason D.T.
Surgery for Acute Myocardial Infarction
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

4. Aviado D.M., Schmidt C.F.
Cardiovascular and Respiratory Reflexes from the Left Side of the Heart.
Am. J. Physiol. 196, 726 (1959)

5. Bachour C., Hochrein H., Wolf R., Beck O.A., Helwing H.P.
Hämodynamik des insuffizienten Herzens nach akutem Myokardinfarkt unter der Diurese mit Furosemid.
Z. Kard. 63, 1077 (1974)

6. Bachour G., Bender, Hochrein H.
Der antiarrhythmische Digitaliseffekt bei kardialer Dekompensation im akuten Stadium des Myokardinfarkts.
Med. Klin. 71, 197 (1976)

7. Barcroft H., Konzett H., Swan H.J.C.
Observations on the Action of the Hydrogenated Alkaloids of the Ergotoxine Group on the Circulation in Man.
J. Physiol. (London) 112, 273 (1951)

8. Blalock A.
Principles of Surgical Care, Shock and other Problems.
St. Louis, C.V. Mosby 1940

9. Bleifeld W.
Pathophysiologie des kardiogenen Schock beim Herzinfarkt.
Intensivmedizin 10, 241 (1973)

10. Bleifeld W.
Haemodynamische Quantifizierung des kardiogenen Schock durch einen Index.
Hippokr. 46, 262 (1975)

11. Bleifeld W., Mathey D., Hauvath P., Buss H., Effert S.
Serienuntersuchungen der Kreatinphosphokinase zur intravitalen Bestimmung der Infarktgröße.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 40, 449 (1974)

12. Bleifeld W., Hauvath P.
Die hämodynamische Basis der Therapie des akuten Myokardinfarkts.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1345 (1975)

13. Bluntschli H.J., Goetz R.H.
The Effect of a New Sympatholytic Drug (Dihydroergocornine) on the Blood Pressure with Special Reference to Hypertension.
South African Med. J. 21, 382 (1947)

14. Bor N.M., Rieben A.P.
Partial Extracorporal Circulation in Acute Heart Failure.
Am. J. Cardiol. 8, 41 (1961)

15. Buckley H.T., Strosberg A.M., Harrison D.C.
Circulatory Effects of Tazolol in Experimental Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 35, 619 (1975)

16. Buja L.M., Roberts W.C.
The Coronary Arteries and Myocardium in Acute Myocardial Infarction and Shock.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

17. Burton A.C.
Physiologie und Biophysik des Kreislaufs, S. 142
Stuttgart-New York, Schattauer 1969

18. Chatterjee K., Parmley W.W., Ganz W., Forrester J., Walinsky P., Crexelles C., Swan H.J.C.
Hemodynamic and Metabolic Responses to Vasodilator Therapy in Acute Myocardial Infarction.
Circul. 68, 1183 (1973)

19. Chien S.
Role of the Sympathetic Nervous System in Hemorrhage.
Physiol. Rev. 47, 214 (1967)

20. Cohn J.M., Methew K.J., Franciosa J.A., Snow J.A.
Chronic Vasodilator Therapy in the Management of Cardiogenic Shock and Intractable Left Ventricular Failure.
Ann. Int. Med. 81, 777 (1974)

21. Connolly J.E.
Effect of Venoarterial Bypass on Coronary Blood Flow.
Arch. Surg. 81, 58 (1960)

22. Crexelles C., Chatterjee K., Forrester J., Swan H.J.C.
Optimal Level of Ventricular Filling Pressure in Acute Infarction.
Circul. 46, Suppl. II, 292 (1972)

23. Dammon F.
Intravenale Panthesin-Hydergin Therapie bei Erfrierungen.
Zentralbl. Chirurg. 49, 2024 (1957)

24. Desjacques P., Celloch M.J.
Essai de prevention de la maladie thrombo-embolique en chirurgie et en traumatologie par les derivés hydrogènes de l'ergot de seigle.
Med. Intern. 3, 1 (1963)

25. Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S., Chatterjee K., Prakesh R., Swan H.J.C.
Renal and Extrarenal Hemodynamic Effects of Furosemid in Congestive Heart Failure after Acute Myocardial Infarction.
New Engl. J. Med. 288, 1087 (1973)

26. Dubost M., Barrier G., Morlaas P., Chabouni M.
A propos du traitement d'une hypertension gradique sevère a l'approche de la viabilité foetale.
Immex 2, 753 (1965)

27. Editorial
Hydergin^{R} zur Schockbehandlung.
Dtsch. Ärzteblatt 66, 2195 (1969)

28. Eichler O., Heinzel J.
Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Hydergin.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 4. Beiheft (1954)

29. Ellis P.R., Bailes N.J., Viskos J.D., Wong S.H.
Experimental Heart Failure in Dogs.
Arch. Surg. 89, 299 (1964)

30. Emmenegger E., Meier-Ruge W.
The Actions of Hydergin^{R} on the Brain.
Pharm. 1, 65 (1968)

31. Enenkel W.
Fortschritte in der Therapie des kardiogenen Schocks.
Wien. klin. Wschr. 19, 631 (1976)

32. Feola M., Glick G.
Experimental Models of Cardiogenic Shock.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

33. Feola M., Adachi M., Alcers W.W., Ross J.H.,
Wicting D.W., Kennedy J.H.
Intraaortic Balloon Pumping in the Experimental Animal.
Am. J. Cardiol. 27, 129 (1971)

34. Forrester J.S., Ganz W., Diamond G., Mc Hugh T.,
Chonette D.W., Swan H.J.C.
Thermodilution Cardiac Output Determination with a
Single Flow-Directed Catheter.
Am. Heart J. 83, 306, 1972)

35. Friedberg C.K.
Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction.
Circul. 23, 325 (1961)

36. Gauer O.H.
Stoffwechsel und Durchblutung des Herzens.
in: Herz und Kreislauf, S. 156
Herausg.: Trautwein W., Gauer O.H., Koepchen H.P.
München-Berlin-Wien, Urban und Schwarzenberg 1972

37. Goldman R.H., Klughaupt M., Metcalf T., Spirack A.P.,
Harrison D.C.
Measurement of Central Venous Oxygen Saturation in
Patients with Myocardial Infarction.
Circul. 38, 941 (1968)

38. Grill P., Broicher H.
Zur Therapie der cerebralen Insuffizienz.
Dtsch. Med. Wschr. 47, 2429 (1969)

39. Gross S.G.
A System of Surgery, Pathological Diagnostic, Therapeutic and Operative.
Philadelphia, Lea and Febiger 1872
zit. n.: Shires G.F., Carrico C.J., Canizaro P.C.
Shock
Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders 1973

40. Gunnar R.M., Loeb H.S., Rahimtoola S.H.
Left Ventricular Function in Patients with Acute Myocardial Infarction.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction.
New York, Grune and Stratton 1974

41. Gunnar R.M., Loeb H.S., Rahimtoola S.H.
Hemodynamic Studies in Shock with Myocardial Infarction.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction.
New York, Grune and Stratton 1974

42. Haan D., Dörner V.
Diagnostik des kardiogenen Schocks.
in: D. Gross, H. Kief, H. Lutz, K. Messmer, R. Schmutzler
Kardiogener, bakteriotoxischer und Volumenmangelschock.
S. 19
Stuttgart-New York, Schattauer 1970

43. Haan D., Augustin H.J., Buchwald P., Dorner N., Runge M.
Kardiogener Schock.
Wiederbelebung-Organersatz-Intensivmedizin Suppl. 2,
9 (1971)

44. Hacker R.W.
Koronarchirurgische Technik.
Klinikarzt 6, 763 (1977)

45. Hahn N.
Persönliche Mitteilung

46. Härich B.K.S., Nissen H., Stauch M.
Die α-Sympathikolyse im art. und ven. Kreislaufschenkel nach Hydergin.
Herz/Kreisl. 7, 194 (1975)

47. Hauley H.G., Costin J.C., Skinner N.S.
Differential Reflex Adjustments in Cutaneous and Muscle Vascular Beds During Experimental Coronary Artery Occlusion.
Am. J. Cardiol. 27, 513 (1971)

48. Heiss R., Sens R., Fahrenberg J.
Eine Studie zur Prüfung der psychodynamischen Wirkung von Dihydroergotoxin.
Arzn.-Forsch. (Drug Res.) 21, 797 (1971)

49. Herzfeld U., Christian W., Rouge J., Wittgen M.
Richtgrößen für die Beurteilung der Hirnfunktion nach Langzeittherapie mit Hydergin.
Ärztl. Forsch. 26, 215 (1972)

50. Herzfeld U., Wittgen M.
Veränderung der zerebralen Zirkulationszeit unter dem Einfluß von Hydergin.
Ärztl. Forsch. 25, 224 (1971)

51. Heyer H.E.
A Clinical Study of Shock During Acute Myocardial Infarction.
Am. Heart J. 62, 436 (1961)

52. Higgins C.B., Vetner S.F., Eckberg D.L., Franklin J., Braunwald E.
Alterations in the Baroreceptor Reflex in Conscious Dogs with Congestive Heart Failure.
Clin. Res. 19, 321 (1971)

53. Hirsch H.H.
Blutvolumenbilanzierung mit Hilfe der Ganglienblockade.
Med. Monatsschr. 23, 150 (1969)

54. Hughes J.L., Amsterdam E.A., Mason D.T., Mansour E., Zelis R.
Abnormal Peripheral Vascular Dynamics in Patients with Acute Myocardial Infarction: Diminished Reflex Arteriolar Constriction.
Clin. Res. 19, 321 (1971)

55. Jennings R.B., Baum J.H., Herdson P.B.
Fine Structural Changes in Myocardial Ischemic Injury.
Arch. Path. 79, 135 (1965)

56. Kaiser K., Martini F.
Über die Wirkung der Dihydroalkaloide des Mutterkorns bei der Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 75, 1516 (1950)

57. Kezdi P., Kordenat K., Misra S.
Reflex Inhibitory Effects of Vagal Afferents in Experimental Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 33, 853 (1974)

58. Kezdi P., Misra N., Kordenal R.K., Pichler J.W., Stanley E.L.
The Role of Vagal Afferents in Acute Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 26, 642 (1970)

59. Kikis D., Esser H., Trübestein D.
Dopamin beim kardiogenen Schock.
Med. Klinik 72, 1212 (1977)

60. Kirchner E.
Anwendung gefäßerweiternder Stoffe im Schock.
in: Schock, Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30. Okt.-1. Nov. 1969
Herausg.: Zimmermann W., Staub J.
Stuttgart-New York, Schattauer 1970

61. Kirchner E.
Schock und ZVD
Münch. Med. Wschr. 109, 1846 (1967)

62. Kirchner E.
Zur Therapie der beginnenden und fixierten Zentralisation des Kreislaufs mit Hydergin^{R}.
Brun's Beitr. klin. Chir. 203, 462 (1961)

63. Klein M.D., Herman M.V., Gorlin R.
A Hemodynamic Study of Left Ventricular Aneurysm.
Circul. 35, 614 (1967)

64. Kones R.J.
Cardiogenic Shock.
New York, Futura 1974

65. Krause D.
Die Wirkung von Ergotamin und Hydergin auf die zentrale Kreislaufregulation.
Arch. exper. Path. Pharm. 222, 212 (1954)

66. Krone R.J., Geha A.S., Avioli L.V.
Surgical Correction of Cardiogenic Shock.
Arch. Intern. Med. 136, 1186 (1976)

67. Kuhn L.A.
Shock in Myocardial Infarction: Medical Treatment.
Am. J. Cardiol. 26, 578 (1970)

68. Kuhn L.A.
The Treatment of Cardiogenic Shock. Part I: The Nature of Cardiogenic Shock.
Arch. Surg. 109, 578 (1974)

69. Kuhn P.H.
Die medikamentöse Behandlung des Hochdrucks.
Therapiewoche 6, 281 (1956)

70. Kuschinsky G., Lüllmann H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, S. 27 und 37,
Stuttgart, Thieme 1974

71. Lamberti J.J., Cohn L.H., Lesch M., Collins J.J.
Intra-aortic Balloon Conterpulsation.
Arch. Surg. 109, 766 (1974)

72. Larcan A., Lambert H.
Aspects cliniques des intoxications par derivés
de l'ergot de seigle.
Ann. méd. Nancy 2, 289 (1972)

73. Lindenschmidt F.O., Rugheimer E., Willenegger H.
Praxis der Schockbehandlung.
Arbeitstagung Nürnberg 1970
Stuttgart, Thieme 1971

74. Leuch S., Mognilersky H.C., Pietra G., Schaffer A.B.,
Hirsch C.J., Fishman A.P.
A Reproducible Model of Cardiogenic Shock in the Dog.
Circul. 39, 205 (1969)

75. Loeb H.S., Johnson S.A., Gunnar R.M.
Der kardiogene Schock.
Triangel 13, 121 (1975)

76. Loeb H.S., Gunnar R.M., Rahimtoola S.H.
Pharmacologic Agents in Support of the Circulation.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

77. Mark A.L., Kioschos J.M., Abbound F.M., Heistad D.D.,
Schmid P.G.
Reflex Vascular Responses to Left Ventricular Outflow
Obstruction and Activation of Ventricular Baroreceptors
in Dogs.
J. Clin. Invest. 52, 1147 (1973)

78. Mark A.L., Kioschos J.M., Abbound F.M., Heistad D.D., Schmid P.G.
Abnormal Vascular Responses to Exercise in Patients with Aortic Stenosis.
J. Clin. Invest. 52, 1138 (1973)

79. Matanić V.
Die Behandlung von Ulcus cruris, diabetischer Gangrän und Thrombophlebitis mit hydrierten Alkaloiden der Ergotoxingruppe.
Wien. Med. Wschr. 31, 111 (1961)

80. McIntosh H.D., Carcia J.A.
The First Decade of Aortocoronary Bypass Grafting. 1967-1977.
Circul. 57, 405, 1978

81. McQuay Y.W., Edwards J.E. Burchell H.G.
Types of Death in Acute Myocardial Infarction.
Arch. Int. Med. 96, 1 (1955)

82. Messmer K.
Pathophysiologische Aspekte und Probleme des Schocks.
Triangel 13, 85 (1975)

83. Messmer K.
Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenb. Arch. Klin. Chir. 319, 890 (1967)

84. Michael J.M., Michael J.B.
Changes in Regional Vascular Resistance After Myocardial Infarction in the Dog.
Am. J. Cardiol. 37, 26 (1976)

85. Miller M.G., Weintraub R.M., Hedley-Whyte J., Restall D.S., Alexander M.
Surgery for Cardiogenic Shock.
Lancet 2, 1342 (1974)

86. Mueller H., Gianelli S., Ayres S.M.
Mechanical Cardiac Assistance in Shock Following Acute Myocardial Infarction.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

87. Neuhaus G.
Persönliche Mitteilung

88. Neuhaus G., Birtel F.J., Hahn N., Hierlwimmer A., Malotki D.
Einfluß von Dihydro-Ergocornin, -Ergokryptin und -Ergocristin auf die Hämodynamik im experimentellen kardiogenen Schock.
Prakt. Anästh. 11, 68 (1976)

89. Nieminen M., Heikkilä J.
Echoventriculography in Acute Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 38, 1 (1976)

90. Nieth H., Zeh E, Jensbach W.
Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen mit Hydergin.
Medizin 35/36, 1116 (1952)

91. Okos G., Sas V.
Experimentelle und therapeutische Erfahrungen mit intraarterieller Injektion bei peripheren Durchblutungsstörungen.
Orvosi Hetilap 94, 352 (1953)

92. Osswald H., Rossel W.
Zur Beeinflußung des hypoglykämischen Krampfes und Todes durch dihydrierte Mutterkornalkaloide (Hydergin^{R}).
Arch. exper. Path. Pharm. 218, 295 (1953)

93. Pabst K., Winckelmann G.
Behandlung des kardiogenen Schock.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1752 (1969)

94. Page D.L., Caulfield J.B., Kastor J.A., De Samatis R.W., Sanders C.A.
Myocardial Changes Associated with Cardiogenic Shock.
New Engl. J. Med. 285, 133 (1971)

95. Paintel A.S.
Study of Ventricular Pressure Receptors and the Role in the Bezold Reflex.
Quart. J. Exp. Physiol. 40, 348 (1955)

96. Palmer R.F., Lasseter K.C.
Sodium Nitroprussid.
New Engl. J. Med. 292, 294 (1975)

97. Radiologie
Herausg.: Zentrum Radiologie der Alb.-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1976

98. Rahimtoola S.H., Loeb H.S., Gunnar R.M.
Digitalis in Myocardial Infarction.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

99. Rahimtoola S.H., Gunnar R.M.
Digitalis in Acute Myocardial Infarction: Help or Hazard?
Am. J. Int. Med. 82, 234 (1975)

100. Ramo B.W., Myers N., Wallace A.G., Starmer F., Clark D.D., Whalen R.E.
Hemodynamic Findings in 123 Patients with Acute Myocardial Infarction on Admission.
Circul. 42, 567 (1970)

101. Reid P.R., Thompson W.L.
The Clinical Use of Dopamine in the Treatment of Shock.
John Hopkins Med. J. 137, 276 (1975)

102. Richardson J.A., Woods E.F., Bagwell E.E.
Circulating Epinephrine and Norepinephrine in Coronary Occlusion.
Am. J. Cardiol. 5, 613 (1960)

103. Romero L.H., Motsay G.J., Lillehei R.C.
Pulmonary Isogravimetric Capillary Pressures in Canine Cardiogenic Shock: Effect of Alpha Adrenergic Stimulation and Blockade.
J. Surg. Res. 20, 545 (1976)

104. Ross J., Frahm G., Braunwald E.
The Influence of Intracardiac Baroreceptors on Venous Return, Systemic Vascular Volume and Periph. Resistance.
J. Clin. Invest. 40, 563 (1961)

105. Rothlin E.
The Pharmacology of the Natural and Dihydrogenated Alkaloids of Ergot.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2, 249 (1946/47)

106. Rothlin E., Cerletti A.
Pharmakologie des Hochdrucks.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 15, 158 (1949)

107. Rothlin E., Cerletti A., Bircher R.
Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung renaler Ischämien durch Hydergin.
Arch. exp. Path. Pharm. 219, 291 (1953)

108. Saarenma E.
Die intraarterielle Verweilkanüle in der Behandlung verschiedener Arteriopathien der unteren Extremität.
Ann. Chir. Gyn. 52, Suppl. 120 (1963)

109. Salazar A.E.
Experimental Myocardial Infarction.
Circ. Res. 9, 1351 (1961)

110. Salisbury P.F., Cross C.E., Rieken P.A.
Reflex Effects of Left Ventricular Distension.
Circ. Res. 8, 530 (1960)

111. Sandritter W.
Histopathologie, S. 37
Stuttgart-New York, Schattauer 1975

112. Sawyer P.N., Pate J.W., Weldau C.S.
Relations of Abnormal and Injury Electrical Potential Differences to Intravascular Thrombosis.
Am. J. Physiol. 175, 108 (1953)

113. Scheidt S., Aschheim R., Killip T.
Shock after Acute Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 26, 556 (1970)

114. Schöber J.G.
Kardiogene Kreislaufinsuffizienz im Kindesalter.
Klin. Päd. 186, 426 (1974)

115. Schönbach G.
Mikrozirkulatorische Veränderungen im Schock.
in: Schock und Schocktherapie, Kolloquium in Frankfurt
Herausg.: Wiss. Abt. Dr. F. Fresenius KG (Bad Homburg v.d.H.), Friedberg/Hessen, König 1972

116. Setbon L.
Le traitement des chocs toxi-infectieux graves en chirurgie digestive.
J. Chir. (Paris) 90, 425 (1965)

117. Setbon L.
Action favorable de la perfusion continue d'Hydergine et de Procaine sur la maladie post-opératoire.
Cah. d'Anesth. 18, 91 (1970)

118. Shatney C.H., Dietzman R.H., Lillehei R.C.
Effects of Intra-arterial Ethanol in Cardiogenic Shock.
Card. Res. 10, 74 (1976)

119. Shires G.F., Carrico C.J., Canizaro P.C.
Shock
Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders 1973

120. Shubin H., Weil M.H.
Practical Considerations in the Management of Shock Complicating Acute Myocardial Infarction.
Am. J. Cardiol. 26, 603 (1970)

121. Siggers D.C., Salter C., Fluck D.C.
Serial Plasma Adrenaline and Noradrenaline Levels in Myocardial Infarction Using a New Double Isotope Technique.
Br. Heart J. 33, 878 (1971)

122. Simenone F.A.
Shock
in: Christophers Textbook of Surgery
Philadelphia, Saunders 1964

123. Smith L.L., Moore F.D.
Refractory Hypotension - is this Irreversible Shock?
New Engl. J. Med. 267, 733 (1962)

124. Solm H.
Psychosedativer Effekt der Sekale - Alkaloide CDHE 45, DHO 180 und Hydergin auf psychodynamisch Erregte.
Schweiz. Arch. Neurol. Psych. 68, 64 (1951)

125. Strauss B.
Klinische Erfahrungen mit Hydergin.
Therapiewoche 2, 652 (1952)

126. Swan H.J.C., Forrester J.S., Diamond G., Chatterjee K., Parmley W.W.
Hemodynamic Spectrum of Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock.
Circ. 45, 1097 (1972)

127. Swan H.J.C., Forrester J.S., Danzig R., Allen H.N.
Power Failure in Acute Myocardial Infarction.
Progr. card. Dis. 12, 568 (1970)

128. Swan H.J.C., Danzig R., Sukumelchantra Y., Allen H.
Current Status of Treatment of Power Failure of the Heart in Acute Myocardial Infarction with Drugs and Blood Volume Replacement.
Circ. 40, Suppl. 4, 277 (1969)

129. Szirmak G., Horváth B.
Über die Behandlung der Spätgestose mit Hydergin^{R} (Übersetzung)
Magy-nöorv. lap. 17, 257 (1954)

130. Taylor B.C.
Controlled Myocardial Injury Produced by Hypothermal Method.
Circul. 3, 239 (1951)

131. Thomas M., Malmcrona R., Shillingford J.
Circulatory Changes Associated with Systemic Hypotension in Patients with Acute Myocardial Infarction.
Br. Heart J. 28, 108 (1966)

132. Toubes D.B., Brody M.J.
Inhibition of Reflex Vasoconstriction after Experimental Coronary Embolization in the Dog.
Circul. Res. 26, 211 (1970)

133. Uter F.
Die neuroplegische Therapie des Schock.
Z. Geburtsh. Gyn. 160, 52 (1962)

134. Veragut U., Siegenthaler W., Gruber U.F.
Schock
in: Klinische Pathophysiologie, S. 640-659
Herausg.: W. Siegenthaler
Stuttgart, Thieme 1976

135. Warren J.V., Lewis R.P.
Beneficial Effects of Atropine in the Pre-Hospital Phase of Coronary-Care.
Am. J. Cardiol. 37, 68 (1976)

136. Wellhöner H.-H.
Pharmakologie und Toxikologie, S. 272
Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1975

137. Wiggers C.J.
Present Status of Shock Problem.
Physiol. Rev. 22, 74 (1942)

138. William D.T.
Physiologic Monitoring of Patients in Shock.
in: Gunnar R.M.
Shock in Myocardial Infarction
New York, Grune and Stratton 1974

139. Wintrobe M.M., Thorn G.W., Adams R.D., Bennett J.L., Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G.
Harrison's Principles of Internal Medicine.
New York, McGraw - Hill Book 1976

140. Wissler R.W., Lichtig C., Hughes R., Al-Sadir J., Glagor S.
A New Method for Determination of Postmortem Left Ventricular Volumes: Clinico-pathologic Correlations.
Am. Heart J. 89, 625 (1975)

141. Wujanz G.
Dopamin beim kardiogenen Schock.
Med. Klin. 71, 1534 (1976)

142. Zierott G.
Die Bedeutung der adrenergen Blockade für den haemorrhagischen Schock.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1971

Lebenslauf

Am 19. 7. 1953 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Kurt Lange und seiner Ehefrau Dr. med. Gisela Lange, geb. Ueberhorst, in Bonn geboren.

Vom 1. 4. 1960 bis zum 1. 4. 1961 besuchte ich die Grundschule Rheinallee in Bad Godesberg und anschließend bis zum 1. 4. 1964 die Grundschule Bachstraße in Rheinbach. Im gleichen Jahr wechselte ich auf das Städtische Gymnasium Rheinbach, an dem ich am 17. 5. 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität in Bonn. Dort bestand ich 1975 die ärztliche Vorprüfung, 1976 den ersten und 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Zum Wintersemester 1978 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians Universität in München, an der ich voraussichtlich gegen Ende des Jahres 1979 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ablegen werde.

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich 1977 in der Abteilung für Experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn.